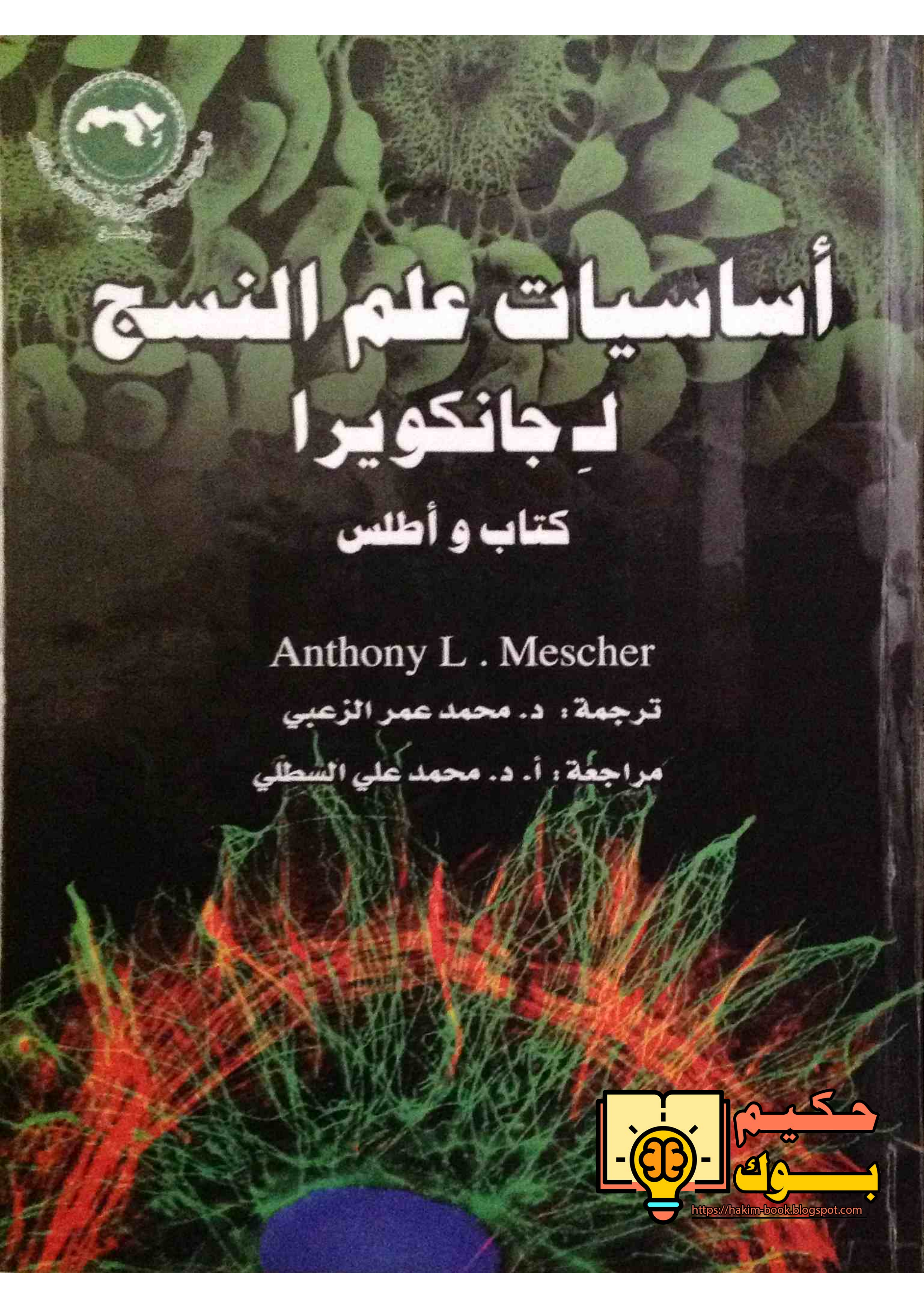
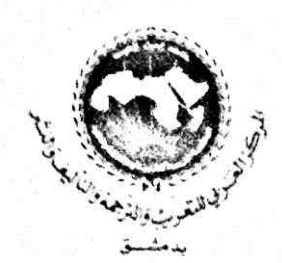
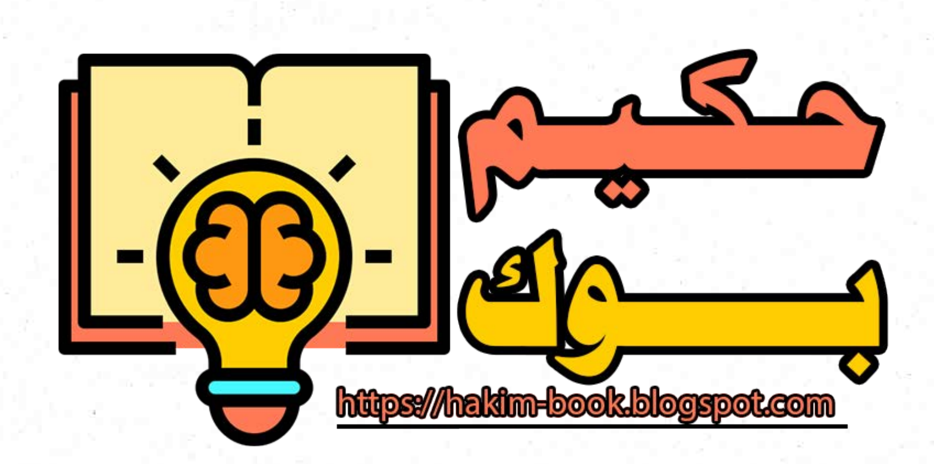

أساسيات علم النسج
لـِ جانكويرا
كتاب و أطلس
Anthony L . Mescher
ترجمة : د. محمد عمر الزعبي
مراجعة : أ. د. محمد علي السطلي
حكيم
بوك
https://hakim-book.blogspot.com

المنظمة العربية
للتربية والثقافة والعلوم



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



أساسيات علم النسج

لـِ جانكويرا



أساسيات علم النسج

لـِ جانكويرا

كتاب وأطلس

JUNQUEIRA'S

Basic Histology

TEXT & ATLAS

Anthony L . Mescher

Professor of Anatomy and Cell Biology
Indiana University School of Medicine
Bloomington, Indiana

ترجمة

د. محمد عمر الزعبي

مراجعة

أ. د. محمد علي السطلي

2012 دمشق

JUNQUEIRA'S Basic Histology

TEXT & ATLAS 12TH edition

The McGraw-Hill Companies, Inc

Anthony L. Mescher

أساسيات علم النسج لـ جانكويرا _ كتاب وأطلس

ترجمة: الدكتور محمد عمر الزعبي

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق (**ACATAP**)- التابع للمنظمة العربية للتربية والثقافة والعلوم (**ALECSO**)

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: 3334876 ــ فاكس: 3330998

E-mail: acatap2@gmail.com
Web Site: www.acatap.org

التصدير

بقلم الأستاذ الدكتور زيد العساف
مدير المركز العربي للتعريب
والترجمة والتأليف والنشر

ضمن سياق توجه المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر باختيار المراجع العلمية التي تطال فائدتها شريحة واسعة من طلاب العلم والمعرفة يسعد المركز أن ينقل إلى اللغة العربية كتاب "Junqueira's Basic Histology Text & Atlas" لمؤلفه Anthony L. Mescher.

يعد هذا الكتاب (نص وأطلس) مرجعاً علمياً متميزاً ومعتمداً في العديد من الجامعات العالمية لطلاب العلوم الطبية وأقسام الدراسات البيولوجية الجزئية الخلوية والنسيجية والكيمياء الحيوية، ونظراً لأهميته تمت ترجمته إلى العديد من اللغات، ويتميز بثلاث ميزات تتعلق بالنص السهل والصياغة التي تثير الفضول والرغبة عند الطالب بالدراسة، والصور المخبرية الإلكترونية لكل نسيج وعضو مع إبراز أهميته، وبإدخال مجموعة معطيات ملونة ورسوم ثلاثية الأبعاد قام بإعدادها مجموعة طبية متخصصة. لقد أبرز الكتاب الصلة الوثيقة بين البنية النسيجية والتطبيق الطبي.

يتكون الكتاب من عدة فصول تضمنت الطرائق المخبرية المستخدمة في الدراسة النسيجية ومعظم نماذج المجاهر، وأُفردَتْ فصول للأحياز الهيولية والنووية للخلايا وللأنسجة الأربعة الأساسية المشكلة للأعضاء.

ويثمّن المركز عالياً الجهود التي بذلها الدكتور محمد عمر الزعبي سواء في ترشيحه هذا الكتاب لنقله إلى اللغة العربية أم ترجمته دون أي مقابل. ونشكر الدكتور محمد علي السطلي لقيامه بالمراجعة العلمية.

نأمل أن نكون قد وفقنا بتقديم إضافة جديدة وضرورية إلى المكتبة العربية، وتوفير المعرفة للباحثين والأساتذة والطلاب.

والله ولي التوفيق.

المحتوى

المقــدمـــة

أرسى كتاب أساسيات علم النسج لجانكويرا منذ تأليفه معياراً عالياً لكونه مقتضباً وعرضه الشامل لبنية الأنسجة ووظائفها لطلاب المهن الصحية والطلاب الجامعيين المتقدمين. يهتم هذه الكتاب بعلم النسج من خلال دراسة البيولوجيا النسيجية والخلوية ليس فقط كتشريح مجهري ولكن كمفتاح لربط علم التشريح بعلم وظائف الأعضاء والخلية والبيولوجيا الجزيئية والكيمياء الحيوية وكقاعدة أساسية لعلم التشريح المرضي (علم المرضيات). تُرجم كتاب أساسيات علم النسج إلى العديد من اللغات في جميع أنحاء العالم وكُتب بشكل مقتضب وبأسلوب متكامل متبع في معظم كتب علم النسج.

لقد تعهدت لكونـــي المحرر للطبعة الثانية عشرة لكتاب أساسيات علم النسج لجانكويرا بالمحافظة أو تحسين ثلاث صفات أساسية لهذا الكتاب: الأول **النص الكتابـــي**: تم تحديث النص الكتابـــي في العديد من الجوانب مع المحافظة على أسلوب العرض الواضح وتكامله مع المواضيع الأخرى ذات العلاقة وإعادة النظر في جميع المواضيع على ضوء الدراسات الحالية وتحديثها أو إعادة صياغتها في حالة الضرورة. نتيجة لذلك تم التطرق بشكل كامل وحديث لبيولوجيا الخلايا والأنسجة مع التركيز على احتياجات الطلاب في المهن الصحية. يستطيع الطلاب الحصول على معلومات إضافية وتفاصيل أكثر في أي موضوع باستخدام المصطلحات ذات الخط العريض أو الكلمات المفتاحية في محرك البحث في الشبكة العنكبوتية أو باستخدام موقع المكتبة الطبية PubMed للحصول على أحدث الدراسات المرجعية في موضوع معين. تم شرح النقاط الأساسية لكل موضوع في الملحقات الموسعة المرفقة مع كل شكل لتسهيل التصفح الأولي أو المراجعة السريعة لكل الفصول.

الثانـــي: **الصور المجهرية** حيث تم استبدال الصور المجهرية حسب الحاجة والتـــي شكلت أطلساً ملوناً شاملاً لكل المقاطع النسيجية شملت الصفات المهمة لكل نسيج وعضو في جسم الإنسان ملونة بطرائق التلوين المثالية. تم تزويد الكتاب أيضاً بصور مجهرية الكترونية إضافة لتلك الصور المجهرية الضوئية وصور مجهرية ملونة بتقنيات نوعية لكونها مفيدة في شرح الأنسجة والخلايا غير العادية ومعرفة أهميتها الوظيفية. يستطيع الطلاب الذين يملكون هذا الكتاب الوصول ولأول مرة إلى مجهر افتراضي ومجموعة كاملة من العينات النسيجية الطبيعية الموجودة في الأطلس.

أخيراً تم توظيف الفن الحديث في نص الكتاب من خلال مجموعة رسوم جديدة سهلة الفهم ملونة وذات أبعاد ثلاثية أنجزها فريق مختص من الرسامين الطبيين. تم اختيار مثل هذه الرسوم في مقدمة كل فصل لتسمح بفهم سريع للبنية التشريحية الأساسية للعضو ورسوم أخرى توضح الصفات الأساسية لكل نسيج وعضو مع التنويه إلى أهميتها الوظيفية. تم الاحتفاظ بالرسوم التقليدية المفيدة المستخدمة في الطبعات السابقة بعد إضافة ألوان وصفات مختلفة إليها. يتميز كل شكل من الأشكال في هذا الكتاب بالدقة والتفاصيل الكافية لتوضح النص المكتوب لجعل عملية التعلم أسهل. يحتوي الكتاب على مجموعة من رسوم فنية سهلة الاستيعاب تتضمن توازناً بين رسوم تخطيطية مبسطة ورسوم طبية تقليدية بتفاصيل موسعة.

تم الاحتفاظ بالتنسيق العام في الطبعة السابقة التـــي حققت نجاحاً كبيراً وبخلاف كتب النسج الأخرى يتضمن كتاب أساسيات علم النسج فصل مقدمة يبين الطرائق المختبرية المستخدمة لدراسة الأنسجة بما فيها معظم أنواع المجاهر المهمة.

وفصول مستقلة للجزء الهيولي والنووي من الخلية وصولاً للأنسجة العامة الأربعة التي تشكل الأعضاء. تم تخصيص فصول مستقلة لكل الأعضاء الجهازية في الجسم. أستخدم أسلوب جانكويرا في بيولوجيا الخلية في كل فصل من الفصول من خلال التركيز على الخواص والنشاطات النوعية للمكونات النسيجية كقاعدة لفهم وظائف كل عضو. يتضمن الكتاب أيضاً فصلاً عن الأذن والعين من خلال التطرق بشكل تفصيلي لبنية ووظيفة هذه الأعضاء على المستوى الخلوي. *غطى النص المكتوب في هذا الكتاب جميع أنسجة الجسم مع وجود تغيرات طفيفة في تبديل موضوعات معينة متماشياً مع التطورات العلمية الحالية.*

الصفات الأساسية لهذه الطبعة:

- تغطية كل موضوع بشكل مقتضب ولكن بشكل كامل متضمناً المعلومات النسيجية المطلوبة لطلاب المهن الصحية.
- مضاعفة عدد الرسوم إلى أكثر من 1000 مع التوسع في ملحقات الأشكال.
- تتضمن الأشكال وصفات الأشكال نقاطاً أساسية لتسهيل مراجعة دراسة الفصل.
- تُشكل الصور المجهرية الضوئية والمحضرة بطرائق مثالية أطلس كامل لأنسجة وأعضاء جسم الإنسان.
- إضافة صورة مجهرية الكترونية حسب الحاجة ولكن بشكل مفيد وغير مفرط وكذلك صور مجهرية من تحضيرات مجهرية أخرى.
- إضافة مجموعة من رسوم توضيحية سهلة الفهم وجديدة لتسهيل استيعاب الصور المجهرية دون تفاصيل غير ضرورية.
- مراجعة كل موضوع حسب الحاجة وإظهار معلومات وتفسيرات حديثة لبنية الخلية والأنسجة.
- مطابقة المصطلحات المستخدمة في هذا الكتاب بشكل كامل مع مصطلحات علم النسج الجديدة: المصطلحات العالمية لعلم الخلية والأنسجة البشرية وتطابقها مع الاستخدام المثالي في كل من العلوم السريرية والأساسية.
- إضافة فقرة تطبيق طبي بشكل مختصر توضح الارتباطات السريرية لمعظم المواضيع
- التركيز على أهمية الخلايا الجذعية في تجديد وترميم كل عضو.

أنا واثق بأن كتاب أساسيات علم النسج لجانكويرا سيبقى واحداً من أكثر كتب علم النسج المتوفرة فائدةً. وأرحب بالمقترحات والتعليقات لتحسين الطبعة القادمة.

الدكتور أنتوني ميشر
بلومنغتن - إنديانا - أمريكا

كلمــة شكــر

أشكر جميع المحررين والعاملين في دار النشر McGraw-Hill وخاصة السيد ميشيل إيزيت وكارن دافيس اللذين ساعدانـــي بشكل كبير في المراجعة الشاملة لكتاب أساسيات علم النسج لجانكويرا وكذلك زملاء الدكتور جانكويرا الذين ساهموا في كتابة ومراجعة الطبعات السابقة لهذا الكتاب. أشكر كذلك العلماء الأطباء منهم الدكتور جيمس وليم جونير الذي زودنـــي بمقترحات إضافية. أود أن أشكر عائلتـــي وزملائي في البحث العلمي لتحملهم معي هذه المهمة وأشكر أخيراً المساعدة القيمة جداً التـــي قدمها الأطباء والطلاب المتخرجون والطلاب الجامعيون الذين أمضيت معهم أكثر من 27 عاماً في دراسة علم النسج وبيولوجيا الخلية في جامعة إنديانا–بلومنغتن الذين قدموا المساعدة في إنجاز الطبعة الحديثة لكتاب أساسيات علم النسج لجانكويرا.

1 علم النسج وطرائق دراسته Histology & Its Methods of Study

تحضير الأنسجة للفحص المجهري	**المجهر الالكتروني**
التثبيت	المجهر الالكتروني النافذ
الإدماج والتقطيع	المجهر الالكتروني الماسح
التلوين	**التصوير الشعاعي الذاتي**
المجهر الضوئي	**المزارع الخلوية والنسيجية**
المجهر الضوئي العادي	**الكيمياء النسيجية والكيمياء الخلوية**
المجهر المتألق	**طرائق الكشف باستخدام تفاعلات التجاذب الشديدة بين الجزئيات**
المجهر متباين الطور والمتداخل	المناعة الكيميائية النسيجية
المجهر متحد البؤر	تقنيات التهجين
المجهر المستقطب	**مشاكل دراسة المقاطع النسيجية**

علم النسج Histology هو دراسة أنسجة الجسم وكيفية انتظام هذه الأنسجة لتشكيل الأعضاء. يُقصد بالمصطلح اللاتيني *Histo* نسيج Tissue أو شبكة Web وكلاهما صحيح لأن معظم الأنسجة هي شبكات من خيوط وألياف محبوكة خلوية وغير خلوية ذات بطانات غشائية. يشمل علم النسج معرفة جميع الخصائص البيولوجية للنسيج والتركيز على ملاءمة وتطابق بنية وترتيب الخلايا في كل عضو لوظائفه النوعية.

تتكون الأنسجة من مكونين لهما تأثير متبادل: خلايا cells ومطرق خارج خلوي Extracellular Matrix. يتألف المطرق خارج الخلوي من العديد من أنواع الجزيئات، معظم هذه الجزيئات منتظمة للغاية وتشكل بنى معقدة مثل ليفات الكولاجين وأغشية قاعدية. لا تقتصر الوظائف الأساسية للمطرق خارج الخلوي على تأمين الدعم الآلي ونقل المواد الغذائية للخلايا وطرح الفضلات الاستقلابية والمنتجات الإفرازية بل تبين حديثاً إنتاج الخلايا لمكونات المطرق خارج الخلوي وتأثرها بجزيئاته. تُنظم جزيئات المطرق أحياناً عمل الخلايا، لذا يوجد تبادل كثيف بين الخلايا والمطرق. تتعرف الخلايا على العديد من جزيئات المطرق وترتبط بها بوساطة مستقبلات موجودة على سطح الخلية. إن معظم هذه المستقبلات هي جزئيات تعبر أغشية الخلية وتتصل مع المكونات البنيوية داخل هيولى الخلية. تتواصل الخلايا والمطرق خارج الخلوي مع بعضها بحيث يعملان ويتفاعلان مع المنبهات والمثبطات معاً.

يتكون كل نسيج رئيس في الجسم من عدة أنواع من الخلايا وبشكل أدق يتكون من تجمعات نوعية من خلايا ومطرق خارج خلوي. يَسهل على الطلاب التعرف على العديد من الأنواع الفرعية للأنسجة من خلال هذه التجمعات النوعية. تتكون معظم أعضاء الجسم من تجمع مُنتظم للعديد من الأنسجة ما عدا الجهاز العصبي المركزي الذي يتكون معظمه من نسيج عصبي فقط. يسمح التجمع المنتظم للعديد من الأنسجة في كل عضو بالقيام بوظائفه على حده وجسم الكائن الحي بالكامل.

يعتمد علم النسج بشكل أساسي على استخدام المجهر

نظراً لصغر حجم الخلايا والمطرق. يعتبر التقدم العلمي في علوم الكيمياء والبيولوجيا الجزئية وعلم وظائف الأعضاء والمناعة وعلم المرضيات - والتداخلات المتبادلة بين هذه العلوم - أساس لدراسة بيولوجيا الأنسجة بشكل أفضل. إن التعرف على أدوات وطرائق دراسة أي نوع من أنواع العلوم ضروري جداً لاستيعاب هذا العلم. لذا سيتطرق هذا الفصل لمراجعة العديد من الطرائق الأكثر استخداماً لدراسة الخلايا والأنسجة والمبادئ الأساسية لهذه الطرائق.

تحضير الأنسجة للفحص المجهري

تعد المقاطع النسيجية أو الشرائح النسيجية من أكثر الطرائق شيوعاً لدراسة الأنسجة بالمجهر الضوئي. تُفحص الأنسجة في المجهر الضوئي بوساطة حزمة ضوئية تعبر من خلال النسيج. نظراً لكون الأنسجة والأعضاء سميكة جداً ولا يستطيع الضوء اختراقها لذا تُقطع الأنسجة إلى مقاطع رقيقة شفافة.

تُحفظ العينات النسيجية المعدة للفحص المجهري لإبقاء تركيبها البنيوي والجزيئي في الشريحة مطابقاً لتركيبها البنيوي والجزيئي في الجسم. نادراً ما يتحقق ذلك من الناحية العملية نظراً لوجود خدعات وتشوهات وفقدان للمكونات النسيجية في أثناء التحضير النسيجي. إن الخطوات الأساسية المستخدمة للتحضير النسيجي موضحة في الشكل 1-1.



الشكل 1-1: تقطيع الأنسجة المثبتة المدمجة: تُحضر معظم الأنسجة لدراستها نسيجياً على النحو الآتـي: **(a)** توضع قطعة صغيرة من نسيج طازج في محاليل مثبتة تشكل روابط تصالبية مع بروتينات النسيج وتثبط أنزيمات التحلل وتحافظ على البنـى الخلوية. تخضع القطع المثبتة بعدها لعملية تجفيف من خلال وضعها في سلسلة محاليل كحولية متزايدة التركيز تنتهي بتركيز 100%. يعمل الكحول على إزالة الماء بشكل كلي من النسيج. يُزال الكحول بعدها من خلال وضع القطع النسيجية في محلول ترويق قابل للاختلاط مع الكحول والبرافين المذاب. يتشرب النسيج البرافين بشكل كامل عند وضع النسيج في برافين مذاب بدرجة حرارة 58م°. تجرى جميع الخطوات السابقة إلى هذه النقطة بأجهزة آلية يمكن التحكم بها في مخابر النسج والتشريح المرضي. توضع القطع النسيجية في قوالب صغيرة تحتوي على برافين مذاب وتترك لتتصلب ثم تُشذب قوالب البرافين لإظهار النسيج من أجل التقطيع (عمل شرائح نسيجية). تستخدم نفس الخطوات في التحضير النسيجي في المجهر الالكترونـي باستثناء كون العينات أصغر حجماً وتثبت بمثبتات ومحاليل تجفيف خاصة مناسبة لعملية الإدماج بالراتنجات الإبوكسية التـي تعتبر أقسى من البرافين وتسمح بعمل شرائح دقيقة جداً. **(b) المقطاع المجهري:** يستخدم لتقطيع المقاطع النسيجية البرافينية في المجهر الضوئي. يُوضع القالب البرافينـي المشذب المحتوي على العينة النسيجية في حامل المقطاع المجهري. يؤدي تدوير دولاب المقطاع إلى تحرك القالب البرافينـي إلى الأسفل والأعلى وبذلك يتقدم حامل العينة النسيجية في كل دورة لدولاب المقطاع بمسافة نظامية وبشكل عام من 1-10 ميكرون. يتحرك القالب النسيجي بعد كل دورة على شفرة فولاذية تعمل على قطع مقاطع نسيجية بسماكة تساوي المسافة التـي تقدم فيها القالب النسيجي. توضع المقاطع البرافينية بعدها على شرائح زجاجية ويزال البرافين وتلون الشريحة ليتم فحصها بالمجهر الضوئي. لفحص الأنسجة بالمجهر الالكترونـي النافذ يُستخدم الراتنج كمادة مدمجة وتقطع القوالب النسيجية بشفرة زجاجية أو ألماسية باستخدام مقطاع مجهري فائق الدقة للحصول على مقاطع بسماكة أقل من 1 ميكرون.

التثبيت Fixation

للحصول على مقاطع نسيجية دائمة يجب تثبيت الأنسجة لتجنب هضم الأنسجة بأنزيمات الخلية (تحلل ذاتـــي) أو بوساطة الجراثيم وللمحافظة على التركيب الجزيئي والبنيوي للخلايا. تُعالج قطع صغيرة من الأعضاء بشكل فوري ولفترة زمنية كافيه قبل أو بعد إزالتها من جسم الحيوان وتدعى هذه المعالجة **التثبيت**. تجرى عملية التثبيت بطرائق كيميائية أو بدرجة أقل بطرائق فيزيائية. تغمس عادة العينات النسيجية في محاليل كيميائية ثابتة أو محاليل ذات ارتباط تصالبـــي تدعى **المثبتات** Fixatives. تُقطع الأنسجة عادة إلى أجزاء صغيرة قبل وضعها في المثبت لتسهيل نفوذ المثبت والمحافظة على النسيج لأن المثبت يحتاج إلى بعض الوقت لاختراق النسيج. يمكن الحصول على تثبت أفضل للأنسجة من خلال حقن المثبتات داخل الأوعية الدموية حيث يصل المثبت بسرعة إلى الأنسجة.

يعد محلول فورماألدهيد Formaldehyde متساوي التوتر ذو التركيز 37% أحد أفضل المثبتات المستخدمة في تحضير العينات النسيجية للمجهر الضوئي. ما تزال الآلية الكيمائية لعملية التثبيت معقدة وغير مفهومة تماماً. يتفاعل الفورماألدهيد والغلوتارألدهيد Glutaraldehyde، الشائع الاستعمال أيضاً، مع المجموعات الأمنية (NH_2) في بروتينات الأنسجة. يشكل مثبت الغلوتارألدهيد روابط تصالبية مع البروتينات نظراً لكونه ثنائي الألدهيد.

يجب تثبيت العينات النسيجية بحذر عند استخدام المجهر الالكترونـــي ذي القدرة التمييزية العالية للمحافظة على البنية التفصيلية الدقيقة للأنسجة. يتم تثبيت العينات بمحلول الغلوتارألدهيد ثم توضع بمحلول رابع أوكسيد الأوسميوم Osmium tetroxide كطريقة نموذجية لدراسة البنية التفصيلية الدقيقة للأنسجة. يتمثل دور رابع أوكسيد الأوسميوم بحفظ وتلوين الشحوم والبروتينات.

الإدماج والتقطيع Embedding & Sectioning

تدمج عادة العينات النسيجية في وسط صلب ليَسهل تقطيعها لذا تُغمس الأنسجة بمواد الإدماج بعد تثبيتها لتكتسب قواماً صلباً. تشمل مواد الإدماج البرافين والراتنج البلاستيكي. يستخدم البرافين بشكل روتينـــي في التحضيرات النسيجية في المجهر الضوئي بينما تستخدم الراتنجات البلاستيكية في التحضيرات النسيجية للمجهر الإلكترونـــي والضوئي.

يجب القيام بخطوتين أساسيتين قبل عملية الإدماج بالبرافين وهما **التجفيف** Dehydration **والترويق** Clearing لاستخراج الماء من العينات النسيجية من خلال التمرير المتتالي للعينات في سلسلة متدرجة من خليط الإيثانول والماء (عادة تبدأ من 70% إلى 100% إيثانول). يستبدل بعدها الإيثانول بمذيب قابل للامتزاج مع وسط الإدماج. تصبح العينات النسيجية شفافة (رائقة) حالما يتم وضعها في المذيب وبعد تشربها في المذيب توضع في البرافين المذاب في فرن درجة حرارته 52-60م°. تسبب حرارة الفرن تبخر المذيب وتمتلأ فراغات النسيج بالبرافين. تُخرج العينات النسيجية من الفرن ليتصلب البرافين. تجفف العينات المدمجة بالراتنج بالإيثانول وبناءً على نوع الراتنج المستخدم توضع في مذيبات بلاستيكية. يستبدل الإيثانول أو المذيبات بعدها بمحاليل بلاستيكية تتصلب عن طريق الارتباط التصالبـــي للمبلمرات Polymerizers. يمنع الإدماج بالراتنج البلاستيكي انكماش الأنسجة مقارنة مع الإدماج بالبرافين حيث تسبب درجات الحرارة العالية الضرورية لإذابة البرافين انكماش في الأنسجة. يعطي الإدماج بالراتنج البلاستيكي نتائج أفضل بكثير من الإدماج بالبرافين ولا يسبب تشوهات في الخلايا.

تُقطع القوالب الصلبة المحتوية على الأنسجة بوساطة **مقطاع مجهري** Microtome (الشكل 1-1) يحتوي على شفرة زجاجية أو فولاذية للحصول على مقاطع نسيجية بسماكة 1-10 µ (ميكرون). يجب أخذ العلم بأن 1 µ يساوي 0.001mm = 10^{-6}م. كما أن هناك وحدات أخرى تستخدم في علم النسج مثل 1nm = 0.001 µ = 10^{-6}mm = 10^{-9}m و 1Å (انغستروم) = 0.1 nm = 10^{-4}µm. توضع

المقاطع النسيجية الرقيقة في حمام ماء لتطفو على سطح الماء ويتم نقلها إلى شرائح زجاجية لتلوينها.

هناك طريقة أخرى مختلفة تماماً عما سبق في تحضير العينات النسيجية تتمثل بتجميد سريع للعينات النسيجية. بهذه العملية تتثبت الأنسجة فيزيائياً وليس كيميائياً وتصبح بنفس الوقت صلبة وجاهزة للتقطيع بوساطة مقطاع جليدي يدعى **كريوستات** Cryostat مصمم لتقطيع الأنسجة المجمدة. عادة ما تُستخدم طريقة تجميد العينات النسيجية في المستشفيات لدراسة العينات في أثناء العمليات الجراحية نظراً لكونها تسمح بتحضير سريع للمقاطع النسيجية دون المرور بعملية الإدماج التي ذكرت سابقاً. يعتبر تجميد العينات النسيجية طريقة فعالة في الدراسات الكيميائية النسيجية للأنزيمات الحساسة أو الجزئيات الصغيرة لكون التجميد لا يبطل فعالية معظم الإنزيمات بخلاف التثبيت. أخيراً نظراً لذوبان الشحوم في المذيبات كالزايلين Xylene في المقاطع البرافينية، فإن استخدام المقاطع النسيجية المجمدة أفضل في دراسة البنى النسيجية الحاوية على الشحوم.

التلوين Staining

يجب تلوين الشرائح النسيجية لدراستها تحت المجهر لكون معظم الأنسجة عديمة اللون، مع بعض الاستثناءات، لذا فإن مشاهدتها غير ملونة تحت المجهر عديم الجدوى. صُممت طرائق تلوين الأنسجة ليس فقط لإظهار مكونات الأنسجة المختلفة ولكن للتمييز بين هذه المكونات. تتلون المكونات النسيجية تقريباً بشكل انتقائي. إن معظم الصبغات هي مركبات حمضية أو قعدية (أساسية) تميل لتشكيل روابط كهربائية ساكنة (أملاح) مع الجذور الكيميائية القابلة للتأين في الأنسجة. تدعى المكونات النسيجية التي تتلون بسهولة بالصبغات الأساسية بالمكونات المحبة للأساس Basophilic (أساسية التلون) بينما تدعى المكونات النسيجية التي تتلون بالصبغات الحمضية بالمكونات المحبة للحمض Acidophilic (حامضية التلون).

من أمثلة الصبغات الأساسية أزرق التولودين وأزرق الأليسان وأزرق الميثلين. يعمل الهيماتوكسلين كملون أساسي، إذ يلوّن المكونات النسيجية المحبة للأساس. تتأين وتتفاعل المكونات النسيجية الأساسية مع الصبغات الأساسية كونها تحتوي في تركيبها على (أحماض نووية، غليكوز أمينوغليكانات وبروتيوغليكانات حمضية). الصبغات الحمضية (أورانج G، أيوزين، فيوشين حمضي) تُلون المكونات المحبة للحمض في الأنسجة كالمتقدرات والحبيبات الإفرازية والكولاجين.

يعتبر **ملون الهيماتوكسلين والأيوزين** Hematoxylin and Eosin (H&E) من أكثر الصبغات شيوعاً. يلون الهيماتوكسلين نواة الخلية والبنى الحمضية (مطرق الغضروف والأجزاء الغنية بـ RNA) باللون الأزرق بالمقابل يلون الأيوزين هيولى الخلية والكولاجين باللون الوردي (الشكل 1-2). تُستخدم عادة العديد من الملونات الأخرى **كثلاثي الكروم** (صبغة مالوري وصبغة ماسون) في التقنيات النسيجية المختلفة. يلون ثلاثي الكروم بالإضافة إلى النواة والهيولى المكونات خارج الخلوية أفضل من (H&E) وهذا ما يساعد في تمييز الخلايا عن المطرق. يُستخدم أيضاً ملون البيكروسيرس Picrosirius وهو تقنية جيدة لتمييز الكولاجين عند فحص الشرائح النسيجية بالمجهر المستقطب.

إن الأساس الكيميائي لتقنيات التلوين الأخرى أكثر تعقيداً من التفاعلات الإلكتروستاتية التي تشمل الملونات القاعدية والحمضية. يمكن تحديد موضع وكمية DNA بشكل نوعي من خلال استخدام تفاعل فولغين Feulgen reaction الذي يسبب حلمهة السكر المنقوص الأوكسجين بحمض كلور الماء المعتدل، وبعدها يُستخدم **حمض البيريوديك وكاشف شيف** Periodic Acid and Schiff Reagent (PAS). تعتمد طريقة (PAS) على تحويل مجموعات غليكول-1,2 الموجودة في جزيئات السكر إلى زمر ألدهيدية تتفاعل مع كاشف شيف معطية لون وردي أو أرجواني.

يشكل عديد السُّكَّاريد مجموعة متجانسة معقدة في الأنسجة تتوضع بشكل حر أو متحدة مع البروتينات أو الشحوم. نظراً لاحتواء عديد السُّكَّاريد على سكر الهيكسوز

يمكن الكشف عنها بوساطة تفاعل حمض البيروديك شيف. يُكشف عن **الغليكوجين** Glycogen وهو عَدِيْدُ سَكَّاريد حر واسع الانتشار في الخلايا الحيوانية بوساطة PAS في خلايا الكبد والعضلات الهيكلية والأنسجة الأخرى التي يتراكم فيها.

ترتبط سلاسل السكر القصيرة (قليل السكاريدات) بأحماض أمينية نوعية في **البروتينات السكرية** Glycoproteins مما يجعل معظم البروتينات السكرية إيجابية لتفاعل الـ PAS. **الغليكوزأمينوغليكانات** Glycosaminoglycans (GAGs) هي سلاسل طويلة غير متفرعة من عديد السكاريد سالبة الشحنة تحتوي على سكريات أمينية. يتم تصنيع العديد من غليكوزأمينوغليكانات وهي مرتبطة بلب بروتيني مشكلةً صنف من الجزيئات الكبيرة تدعى **بروتيوغليكانات** Proteoglycans. تشكل البروتيوغليكانات المفرزة المكونات الرئيسة للمطرق خارج الخلوي وبمقارنتها مع البروتينات السكرية، فإن سلاسل السكريات في البروتيوغليكانات أكبر حجماً ووزناً من جزيئة اللب البروتيني. لا تتفاعل الغليكوزأمينوغليكانات والبروتينات السكرية الحمضية مع PAS نظراً لاحتوائها العالي على مجموعات الكاربوكسيل والكبريت المتأينة لهذا السبب تتفاعل بشدة مع صبغة أزرق الألسيان Alcian blue والملونات القاعدية الأخرى.

يمكن الكشف عن المكونات النسيجية المحبة للملونات القاعدية والإيجابية لتفاعل PAS بوساطة الهضم الإنزيمي من خلال معالجة المقاطع النسيجية بأنزيم يعمل على هضم المادة المراد الكشف عنها بشكل نوعي مع إبقاء مقاطع نسيجية أخرى دون معالجة (شاهد سلبي). فعلى سبيل المثال، تسبب المعالجة المسبقة لمقطع نسيجي بأنزيم ريبونوكلوزيد إلى انخفاض التلون القعدي للهيولى دون التأثير على الصبغيات مما يشير إلى أهمية الـ RNA في تلون الهيولى. يستخدم تفاعل



الشكل 1-2: صورة مجهرية لظهارة اسطوانية مبطنة للأمعاء الدقيقة. (**a**) ملون الهيماتوكسلين أيوزين (H&E)، (**b**) تفاعل حمض البيريوديك-شيف (PAS) مع البروتينات السكرية. تتلون النواة المحبة للملونات الأساسية باللون الأرجواني والهيولى باللون الوردي (زهري) أما المناطق الخلوية الغنية بالبروتينات السكرية كالنهايات القمية للخلايا أو الخلايا المفرزة للمخاط كالخلايا الكأسية فهي قليلة التلون بملون (H&E). التلوين بملون PAS أكثر كثافة في سطح الخلايا حيث تشكل الزغيبيات البارزة طبقة غزيرة من البروتينات السكرية (رأس السهم) وفي الحبيبات الإفرازية الغنية بالمخاط في الخلايا الكأسية. تتلون البروتينات السكرية في سطح الخلية والمخاط بإيجابية بملون PAS نظراً لاحتوائها العالي على قليل وعديد السكاريد. تم استخدم الهيماتوكسلين كملون مباين في المقاطع النسيجية الملونة بـ PAS لإظهار نوى الخلايا. تكبير 300 للصورتين.

PAS للتفريق بين البروتينات السكرية والغليكوجين من خلال استخدام أنزيم الأميلاز لهضم عديد السكاريد.

تتلون بعض البنـــى كالنوى في العديد من تقنيات التلوين بينما تبدو الأجزاء الأخرى من الخلايا غير مرئية. في مثل هذه الحالة يُستخدم **مُلَوِّن مُبايِن** Counterstain لإعطاء معلومات إضافية. الملون المباين هو صبغة مفردة تستعمل عادة في المقاطع النسيجية المستخدمة في تقنيات نسيجية أخرى لتسهيل تمييز النوى والبنـــى الأخرى.

تظهر البنـــى النسيجية الغنية بالشحوم بوضوح **بصبغات قابلة للانحلال بالشحوم** Lipid soluble dyes ولتجنب خطوات التحضير النسيجي التـــي تؤدي إلى إزالة الشحوم كالمعالجة بالحرارة والزايلين والبرافين. عادة ما تُستخدم مقاطع نسيجية مجمدة تغمر في محاليل كحولية مشبعة بصبغة محبة للشحوم كصبغة السودان الأسود. تنحل الصبغة في قطيرات الشحم الخلوية والبنـــى الأخرى الغنية بالشحم وتصبح ملونة بالأسود. تتجلى أهمية التقنيات المتخصصة بتحديد أماكن وجود أو تموضع الكوليسترول والشحوم الفوسفورية والشحوم البروتينية والسكرية في تشخيص الأمراض الاستقلابية التـــي تتميز بتراكم مختلف أنواع الشحوم داخل الخلايا. تُستخدم أيضاً **تقنيات التشرب بالمعدن** Metal impregnation techniques كأملاح الفضة لرؤية ألياف معينة في المطرق خارج الخلوي ومكونات خلوية نوعية في النسيج العصبـــي.

تستغرق عملية تحضير الأنسجة من التثبيت إلى فحص النسيج بالمجهر الضوئي من 12 ساعة إلى يومين ونصف بناءً على حجم النسيج ونوعية المثبت ووسط الإدماج وطريقة التلوين. تمثل الخطوة الأخيرة قبل الفحص المجهري وضع ساترة زجاجية على الشريحة النسيجية مع وضع وسط لاصق.

المجهر الضوئي Light Microscopy

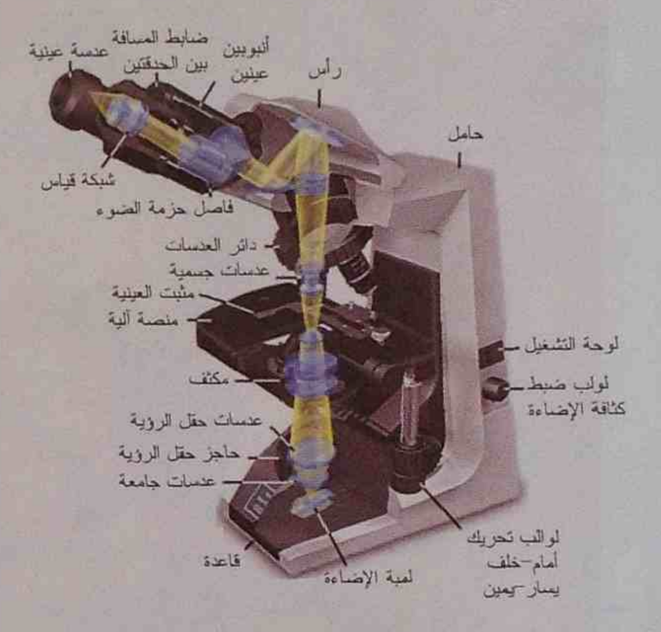
إن المجهر الضوئي العادي والمجهر المتباين الطور والمجهر المتداخل والمجهر المستقطب والمجهر متحد البؤر والمتألق تعتمد جميعها على تفاعل الضوء مع المكونات النسيجية لرؤيتها ودراسة المميزات النسيجية

المجهر الضوئي العادي (المجهر ذو الساحة الساطعة) Bright-field microscopy

يُستخدم بشكل واسع من قبل طلاب علم النسج. تُفحص الشرائح الملونة بعبور الضوء العادي من خلال العينة. يتألف المجهر الضوئي من جزأين ميكانيكي وبصري (الشكل 1-3). يحتوي الجزء البصري على ثلاث مجموعات من العدسات وهي **المكثف**: يعمل على جمع الضوء وتركيزه مكوناً مخروطاً ضوئياً يضيء الشيء المراد فحصه. **العدسات الجسمية**: تعمل على تكبير وإظهار الصورة المضيئة باتجاه العدسة العينية. **العدسة العينية** تعمل على تكبير الصورة وإبرازها إلى شبكية الشخص الفاحص أو على شريط التصوير أو (للحصول على صورة رقمية) على مكشاف Detector كآلة تصوير مزدوجة الشحن Charge-coupled Device (CCD). يتم حساب التكبير الإجمالي من خلال حاصل ضرب القوة التكبيرية للعدسة الجسمية مع العدسة العينية.

القوة التمييزية Resolving power للمجهر الضوئي هي عامل حاسم في الحصول على صورة مفصلة وواضحة وتحدد بأصغر مسافة بين نقطتين يمكن رؤيتهما كشيئين منفصلين. تبلغ القوة التمييزية القصوى في المجهر الضوئي نحو 0.2 ميكرون وتسمح بالحصول على صورة جيدة مكبرة من 1000-1500 مرة. لا يمكن أن تميز الأشياء الأصغر والأدق من 0.2 ميكرون (جسيم ريبـــي أو غشاء أو خيط الأكتين) في المجهر الضوئي. يمكن رؤية شيئين كالمتقدرات على أنهما شيء واحد إذا كانا مفصولين عن بعضهما بمسافة لا تقل عن 0.2 ميكرون. تعتمد جودة الصورة ووضوحها وغناها بالتفاصيل على القوة التمييزية للمجهر. لا يمتلك التكبير المجهري أي قيمة إلا إذا ترافق مع قدرة تمييزية عالية فقط. تعتمد القوة التمييزية لمجهر ما بشكل أساسي على نوعية العدسات الجسمية. تكبر العدسة العينية الصورة الناتجة عن العدسة الجسمية ولا تلعب دوراً في تحسين القوة التمييزية

ولهذا السبب عند مقارنة التكبيرات المختلفة للعدسات الجسمية فإن العدسات الجسمية ذات التكبير الأكبر تمتلك أعلى قوة تمييزية.



الشكل 1-3: مكونات ومسار الضوء في المجهر ذي الحقل الساطع (المجهر الضوئي العادي): صورة لمجهر ضوئي عادي تبين المكونات الأساسية ومسار الضوء من المصباح الموجودة تحت منصة المجهر إلى عين الفاحص. يتألف الجزء البصري في المجهر من ثلاث مجموعات من العدسات: وهي **المكثف** ومجموعة من **العدسات الجسمية** وعدسة أو عدستين **عينية**. يعمل المكثف على تجميع وتركيز الضوء منتجاً مخروطاً من الضوء يضيء الشريحة النسيجية الموجودة على منصة المجهر. تقوم العدسات الجسمية بتكبير وإبراز الصورة المضاءة باتجاه العدسة العينية. تُستخدم عادة ثلاث عدسات جسمية ذات تكبير مختلف في الدراسات النسيجية الروتينية، وهي عادة تكبير 4 وهو تكبير منخفض يُستخدم لفحص منطقة كبيرة (حقل كبير) من النسيج وتكبير 10 هو تكبير متوسط لمنطقة صغيرة في النسيج وتكبير 40 هو تكبير عالٍ لرؤية تفاصيل المناطق النسيجية. تُكبر العدسة العينية الصورة 10 مرات أخرى وتبرزها إلى شبكية الفاحص مما ينتج عنه تكبير 40 و100 و400.

تلعب أجهزة التصوير شديدة الحساسية المزودة بشاشة تلفزيونية دوراً في زيادة قوة الضوء في المجهر الضوئي العادي والمجاهر الضوئية الأخرى وتسمح بالتقاط صور رقمية يمكن تخزينها في الحاسوب لتحليل الصور كمياً وطباعتها. استطاع الرائدون في مجال المجهر الضوئي بتوضيح الصورة ثانية من خلال استخدام أجهزة تصويرية يمكن من خلالها رؤية الأشياء غير المرئية بالعدسة العينية على شاشة تلفزيونية باستخدام برامج حاسوبية لتحسين جودة الصورة وأجهزة تصوير رقمية. تُستخدم الأجهزة التصويرية عادة في دراسة الخلايا الحية لفترة زمنية طويلة لأن هذه الأجهزة تعتمد على ضوء منخفض لتجنيب الخلايا الأذى الناتج عن الحرارة الذي يمكن أن تسببه شدة الإضاءة. إضافة لذلك فقد سمحت البرامج الحاسوبية software التي تم تطويرها لتحليل الصورة بمعرفة أبعاد البنى المجهرية وكميتها بسرعة.

المجهر المتألق Fluorescence Microscopy

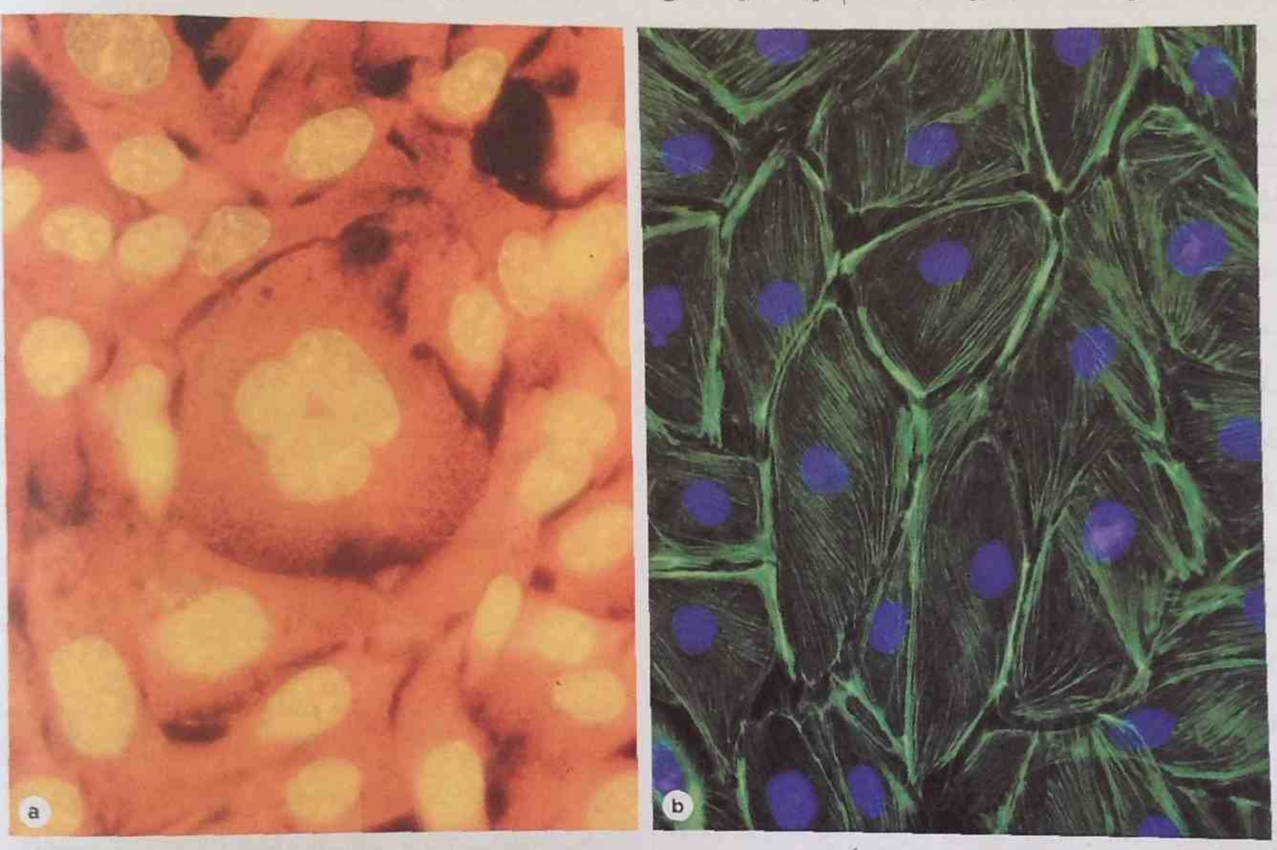
يؤدي تشعع مواد معينة بضوء ذي طول موجي محدد إلى إصدار ضوء بموجات أطول تدعى هذه الظاهرة بالتألق Fluorescence. تُشعع المقاطع النسيجية في **المجهر المتألق** بضوء فوق بنفسجي (UV) ويكون الانبعاث المتألق في الجزء المرئي للطيف فتظهر المواد المتألقة بشكل متوهج في أرضية داكنة. المجهر المتألق مزود بمصدر ضوء فوق بنفسجي قوي ومرشحات نوعية تنتقي أشعة ذات أطوال موجية مختلفة صادرة عن المواد.

تُستخدم مركبات متألقة لها خاصية الانجذاب لجزيئات نوعية كبيرة في الخلية كملونات متألقة. ترتبط مادة الأكردين البرتقالي مع الـ DNA وRNA وعند مشاهدتها بالمجهر المتألق تُصدر الأحماض النووية تألق مختلف قليلاً مما يسمح بتحديد أماكن وجودها في الخلايا (الشكل a4-1). ترتبط مركبات أخرى كملون Hoechst و DAPIبشكل نوعي بـالـ DNA والتي تُستخدم لتلوين النوى مصدرةً توهجاً ضوئياً أزرق بالأشعة فوق البنفسجية. تتمثل التطبيقات الأخرى للمجهر المتألق بارتباط مركبات متألقة بجزيئات ترتبط بشكل نوعي بمكونات خلوية معينة مما يسمح بتحديد هذه البنى بالمجهر (الشكل b4-1). إن الأضداد الموسومة بمركبات متألقة مهمة جداً في التلوين المناعي الكيميائي النسيجي.

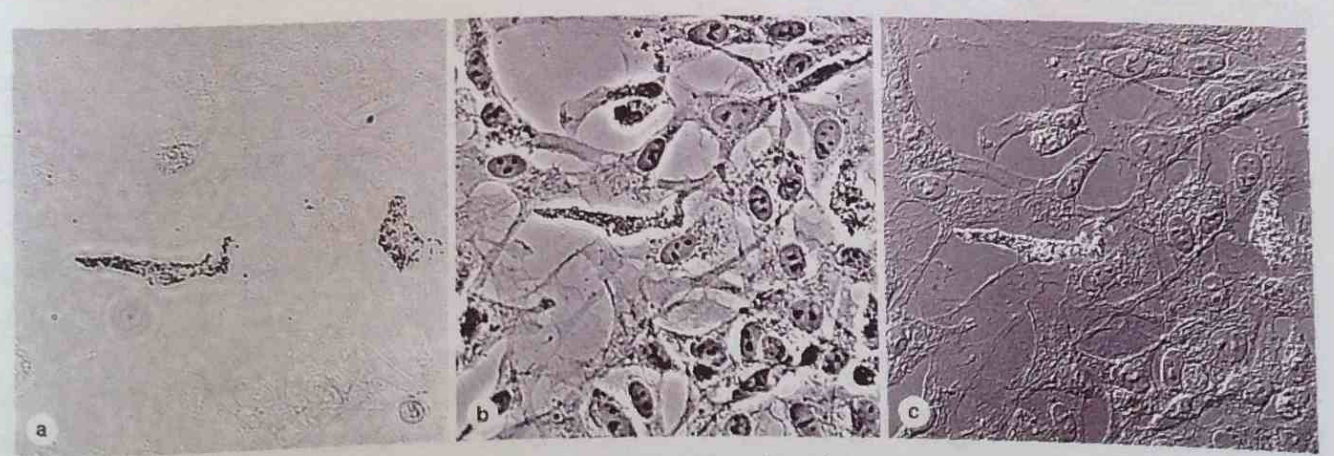
المجهر متباين الطور والمتداخل
Phase-Contrast Microscopy & Differential Interference Microscopy

تسمح بعض النظم البصرية برؤية الخلايا والشرائح النسيجية غير الملونة. العينات البيولوجية عموماً غير ملونة

وشفافة ويصعب مشاهدتها بالتفصيل نظراً لأن جميع أجزاء العينة لها نفس الكثافة البصرية. يستخدم في المجهر متباين الطور مجموعة من العدسات تنتج صور مرئية من أشياء شفافة (الشكل 1-5).



الشكل 1-4: مظهر الخلايا في المجهر المتألق: غالباً ما تُلون مكونات الخلايا في المزارع الخلوية بمركبات مرئية بالمجهر المتألق. (**a**) خلايا كلوية ملونة بالأكردين البرتقالي المرتبط بالحموض النووية. تبدو هيولى الخلايا الغنية بالـ RNA بلون برتقالي أو محمر بينما يظهر الـ DNA بلون أصفر متوهجاً. (**b**) تبدي الخلايا الكلوية المزروعة كثافة لونية أقل عند تلوينها بـ DAPI (′6,4-دي أمينو-2-فينيل أندول) الذي يرتبط بالـ DNA وتبدو نوى الخلايا بلون أزرق متألق . يرتبط الفالودين بخيوط الأكتين وتبدو بلون أخضر. لاحظ كثافة خيوط الأكتين في محيط الخلية.



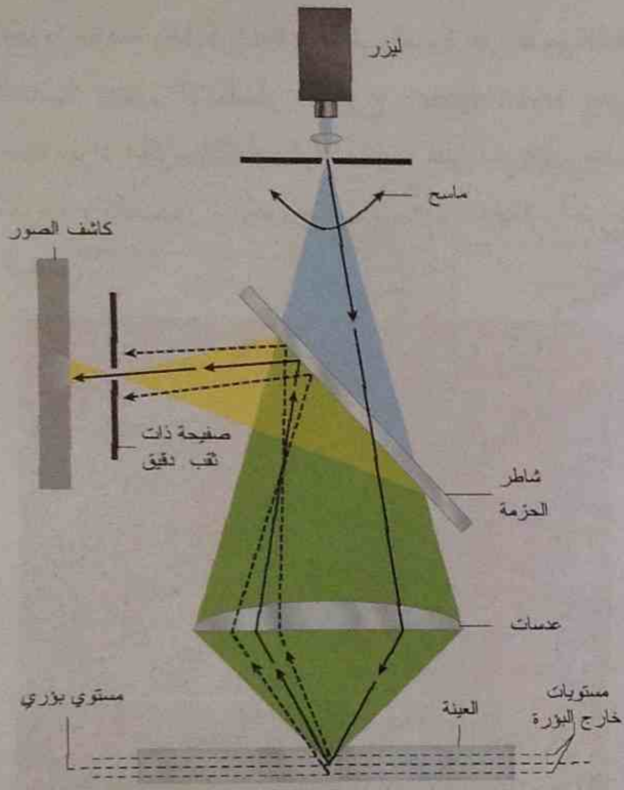
الشكل 1-5: خلايا غير ملونة في ثلاثة نماذج من المجاهر الضوئية: تنمو خلايا العرف العصبـي في المزارع الخلوية كطبقة واحدة من الخلايا وتبدو بشكل مختلف تقنيات مجهرية مختلفة. الخلايا غير ملونة مأخوذة من نفس الحقل المجهري وتتضمن خليتين صباغيتين متمايزتين في كل صورة. (**a**) **المجهر الضوئي العادي:** تظهر خليتين صباغيتين فقط دون تثبيت وتلوين. (**b**) **المجهر المتباين الطور:** تؤثر معامل الانكسار المختلفة في حدود الخلايا وأنويتها والبنـــى الهيولية في تباين طور الضوء بشكل مختلف ولذا تنتج صورة تُظهر صفات كافة الخلايا. (**c**) **المجهر المتداخل:** تُضاء التفاصيل الخلوية بأسلوب مختلف باستخدام عدسات بصرية نورمارسكية. يستخدم المجهر متباين الطور عموماً دون أو مع التداخل التمييزي لرؤية الخلايا الحية النامية في المزارع الخلوية، تكبير 200 لجميع الصور.

يعتمد المجهر المتباين الطور على مبدأ تغير سرعة الضوء خلال عبوره في البنى الخلوية وخارج الخلوية نتيجة لاختلاف في معامل الانكسار. يستخدم نظام متباين الطور لإظهار البنى الأكثر دكونةً أو الأكثر شحوباً بالنسبة لبعضها بعضاً. نظراً لكون المجهر متباين الطور لا يحتاج أنسجة مثبة أو ملونة فهو يسمح برؤية الخلايا الحية والمزارع النسيجية مما يجعل هذا المجهر من الأدوات المهمة في جميع مخابر المزارع الخلوية. يمكن رؤية الخلايا أو الشرائح النسيجية غير الملونة من خلال **المجهر المتداخل التفريقي** النومارسكي (Nomarski) الذي يعطي صورة ثلاثية الأبعاد أكثر وضوحاً من المجهر المتباين الطور (الشكل 5-I).

المجهر متحد البؤر Confocal Microscopy

تبدو الحزمة الضوئية في المجهر الضوئي العادي كبيرة نسبياً وتملأ العينة النسيجية مما يسبب شرود الضوء وبالتالي انخفاض التباين في الصورة والتأثير على القوة التمييزية للعدسات الجسمية. يتجنب المجهر متحد البؤر شرود الضوء وبالتالي تكون قدرته التمييزية أكبر نتيجة استخدام: (1) نقطة صغيرة من ضوء شديد الكثافة ذات مصدر ليزري، (2) صفيحة فيها ثقب صغير أمام كاشف الصور لا يعبر الضوء غير المركز من خلال الصفيحة المحتوية على الثقب الصغير عندما ينضم أو يترافق بصرياً الضوء الليزري مع النقطة البؤرية للعدسات والثقب الدقيق لكاشف الصور مع بعضها في المستوى البؤري (متحد البؤر). نتيجة لذلك يزداد تمييز الأشياء بوضوح ويُسمح بتحديد أماكن وجود مكونات العينة بدقة أكثر من المجهر الضوئي العادي.

إن معظم المجاهر متحدة البؤر مزودة بنظام مرْآتـي موجه بحاسوب (شَاطِرَةٌ الحزمة) لنقل نقطة الضوء عبر العينة آلياً وسريعاً. تستخدم الصور الرقمية الملتقطة في عدة مواضع مستقلة في مستوى بؤري صغير جداً لإنتاج مقطع بصري لذلك المستوى. ينشأ عن تلك المقاطع البصرية سلسلة من المستويات البؤرية في العينة مما يسمح بإعادة بناء المقاطع البصرية إلى صورة ثلاثية الأبعاد. يوضح (الشكل 6-1) المميزات الهامة للمجهر المتحد البؤر.



الشكل 1-6: مبدأ المجهر متحد البؤر. تصل حزمة صغيرة للغاية من ضوء صادر من مستوى واحد تعبر المقطع النسيجي من خلال ثقب صغير وتصل إلى كاشف الصور. لا تعبر الأشعة الضوئية الصادرة من مستويات أخرى من خلال الثقب الصغير لكونها تُحجب بستار وبالتالي يتركز الضوء في مستوى واحد دقيق من العينية في وقت واحد. يُظهر الرسم التخطيطي آلية عمل المجهر متحد البؤر: عند اصطدام الضوء الليزري بالعينة ينعكس ويتوجه الضوء إلى الثقب الصغير في الصفيحة ثم الى كاشف الصور عن طريق شاطر الحزمة ويُحجب الضوء الصادر من المكونات الأخرى للعينية النسيجية تحت وفوق المستوى البؤري بستار. يمسح الضوء الليزري العينة النسيجية لذا تشاهد مساحة كبيرة من العينة.

المجهر المستقطب Polarizing Microscope

يسمح المجهر المستقطب بتميز البنى المكونة من جزئيات منتظمة للغاية. عند عبور الضوء الطبيعي من خلال **مرشح مستقطب** (كمادة البولارويد Polariod) يخرج الضوء مذبذباً باتجاه واحد، وعند وضع مرشح ثانٍ في المجهر فوق المرشح الأول محوره عمودي مع الأول لا يعبّر الضوء. إلا أنه عند فحص البنى النسيجية المكونة من جزيئات كبيرة عالية التوجه بين مرشحين مستقطبين فإن بنيتها المتتالية تقوم بتدوير محور الضوء المنبثق من المقطاب Polarizer وتظهر كبنى متوهجة في ساحة

مجهرية مظلمة (الشكل 1-7). تدعى القدرة على تدوير اتجاه تذبذب الضوء **الانكسار المزدوج** Birefringence وهي صفة المواد الكرستالية أو المواد الحاوية على جزيئات عالية التوجه (كالسيليوز والكولاجين والنبيبات الدقيقة والخيوط الدقيقة).

الشكل 1-7: مظهر النسيج بالمجهر الضوئي العادي والمستقطب: يظهر المجهر المستقطب صوراً للأنسجة المحتوية على جزئيات كبيرة ذات بنى متتالية ومتناوبة فقط. لا يمكن رؤية البنى الأخرى غير الحاوية على هذه الصفات. يُشاهد في هذا الشكل قطعة صغيرة من مساريقا رقيقة ملونة بأحمر سريص Red Picrosirius والأورسين وهيماتوكسلين بالمجهر المستقطب والعادي. (**a**) تبدو الألياف الكولاجينية في المجهر الضوئي ذات لون أحمر مع ألياف مرنة داكنة رقيقة ونوى خلوية. (**b**) تظهر الألياف الكولاجينية ثنائية الانكسار بشكل كثيف في المجهر المستقطب بلون أحمر لامع أو أصفر. لا تظهر الألياف المرنة ونوى الخلايا لكونها خالية من الجزئيات الكبيرة عالية التوجه.

المجهر الالكتروني Electron Microscopy

يعتمد المجهر الالكتروني النافذ والماسح على تفاعل الالكترونات مع مكونات النسيج. إن طول الموجة في حزمة الأشعة الالكترونية أقصر من الضوئية مما يسمح بزيادة القدرة التمييزية بنحو ألف ضعف.

المجهر الالكتروني النافذ Transmission Electron Microscopy

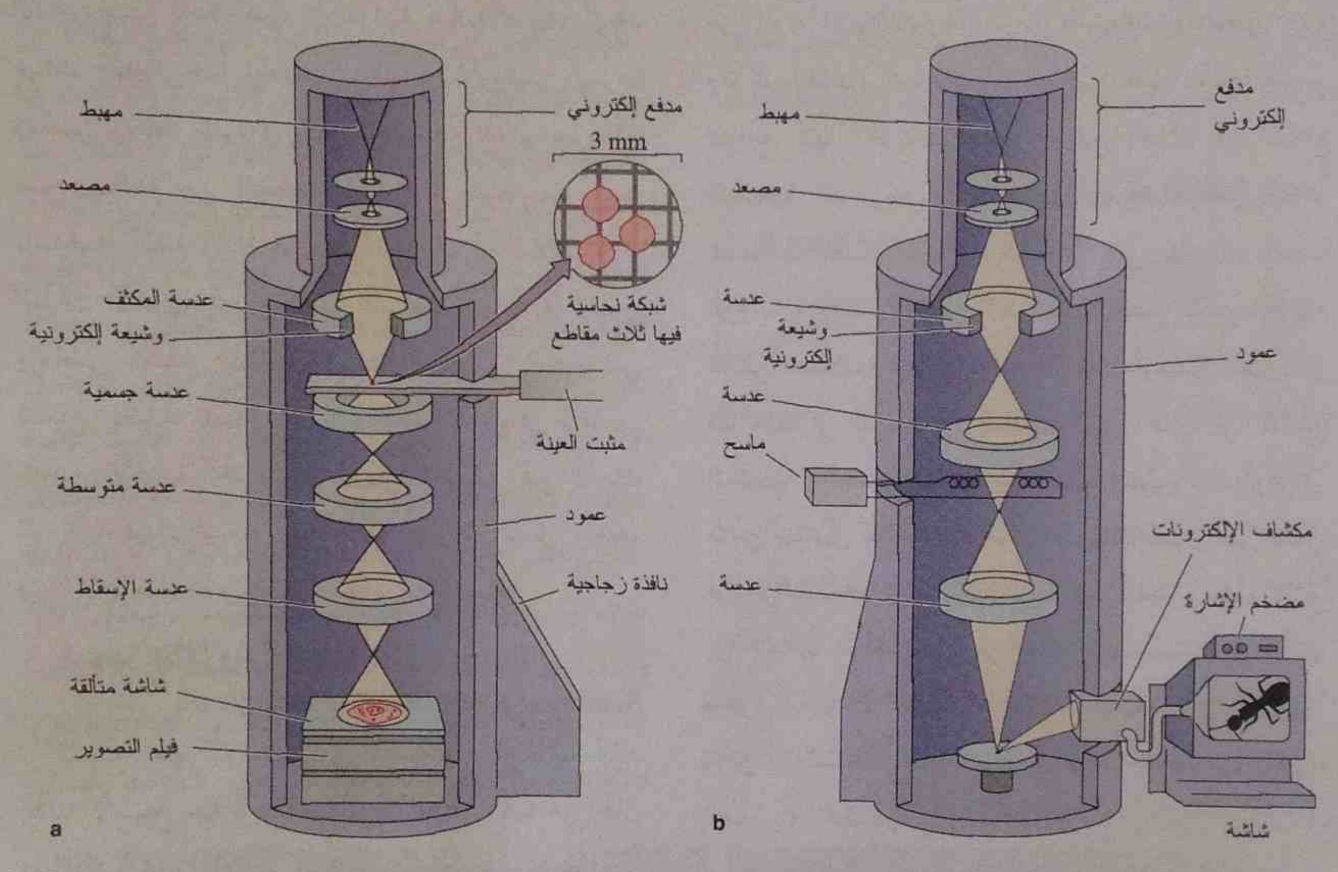
المجهر الالكتروني النافذ (TEM) هو جهاز تصوير له قدرة تمييزية عالية جداً تقدر بـ 3 نانوميتر (الشكل 1-8a) تسمح بتكبير يصل حتى 400,000 مرة لرؤية التفاصيل بوضوح. لسوء الحظ يستخدم هذا المستوى من التكبير لعزل الجزيئات أو الجسيمات الصغيرة فقط. تشاهد تفاصيل المقاطع النسيجية الرقيقة جداً بتكبير يصل حتى 120,000 مرة.

يعمل المجهر الالكتروني النافذ على مبدأ انعكاس حزمة من الإلكترونات بوساطة الحقول الكهرومغناطيسية بطريقة مشابهة لانعكاس الضوء في العدسات الزجاجية. يُنتج المهبط حزمة إلكترونات في أعلى المجهر تعبر إلى الأسفل من خلال حجرة مفرغة من الهواء. نظراً لتغير مسار الالكترونات عند خضوعها للحقول الكهرومغناطيسية تصبح الحزمة مركزة من خلال عبورها في الوشائع الإلكترونية التي تمثل عدسات كهرومغناطيسية.

يعد المكثف العدسة الأولى التي تركز حزمة الإلكترونات على مقطع العينة. تتفاعل بعض الإلكترونات مع أجزاء المقطع النسيجي ويتحور مسارها بينما تعبر الإلكترونات الأخرى العينة دون تفاعل. تصل الإلكترونات النافذة من العينة إلى العدسات الجسمية والتي تشكل صورة مركزة ومكبرة. تعمل العدسات الجسمية الأخرى على تكبير الصورة المكبرة مرات عدة وتلتقط على شاشة مرئية. تظهر صورة العينة كمناطق بيضاء وسوداء وألوان رمادية تمثل المناطق التي تعبرها الإلكترونات بسهولة (تظهر فاتحة اللون أو شفافة الكترونياً) ومناطق تعكس أو تمتص الإلكترونات (تظهر داكنة اللون أو كثيفة الكترونياً).

يتطلب المجهر الإلكتروني النافذ مقاطع نسيجية رقيقة جداً سماكتها 40-90 نانوميتر من أجل ضمان حدوث تفاعل بين العينة النسيجية والالكترونات. تستخدم عادة مادة الإبوكسي الصلبة للإدماج ويتم التقطيع بوساطة شفرة

زجاجية أو ألماسية وتوضع المقاطع النسيجية الرقيقة جداً على شبكات معدنية صغيرة وتنقل الى داخل المجهر لفحصها.



الشكل 1-8: المجاهر الإلكترونية. هي أجهزة كبيرة عادة ما تودع في أماكن مخصصة. **(a)** منظر تخطيطي لمجهر الكتروني نافذ وعدساته ومسار الإلكترونات. بما أن كامل عمود المجهر يتوضع في حيز مفرغ من الهواء تتحرر الإلكترونات عن طريق تسخين سلك معدني رقيق جداً (معدن تونغستين) (يدعى المهبط) وتخضع بعد تحررها لجهد فولطي مختلف بين 60-120 كيلو/فولط بين المهبط والمصعد (صفيحة معدنية في منتصفها ثقب). تنجذب الإلكترونات إلى المصعد بسرعات عالية وتشكل حزمة من الإلكترونات تعبر من خلال الثقب المركزي للمصعد. تنعكس حزمة الإلكترونات في أثناء عبورها من خلال الوشائع الإلكترونية بطريقة مماثلة تقريباً لتأثير العدسات البصرية بالضوء نظراً لتغير مسار الإلكترونات عندما تخضع للحقول الكهرومغناطيسية. يشبه شكل المجهر الإلكتروني المجهر البصري المقلوب. العدسة الأولى في المجهر الإلكتروني هي المكثف الذي يركز حزمة الإلكترونات على المقطع النسيجي. تتفاعل بعض الإلكترونات مع العينة النسيجية وتُكمل مسارها بينما تعبر الإلكترونات الأخرى العينة النسيجية دون تفاعل. تصل معظم الإلكترونات إلى العدسات الجسمية مشكلة صورة مكبرة ثم تعبر إلى عدسات مكبرة أخرى. بما أن عين الإنسان لا تستطيع رؤية الإلكترونات فإن الصورة تعرض على شاشة متألقة أو تلتقط بوساطة صفائح تصويرية أو بجهاز تصوير مزدوج الشحن. تبدو صور المناطق التي تعبر من خلالها الإلكترونات نيرة (شفافة إلكترونياً) بينما تمتص أو تعكس المناطق التي لها طبيعة كثيفة أو التي ترتبط بالمعادن الثقيلة في أثناء تحضير العينة أو"التلوين" الإلكترونات وتبدو داكنة (كثيفة إلكترونياً) لذا تظهر الصور دائماً بيضاء وسوداء مع تدرجات في اللون الرمادي. **(b)** مظهر تخطيطي لمجهر إلكتروني ماسح، يوجد العديد من التشابهات مع المجهر الإلكتروني النافذ. لا تخترق حزمة الإلكترونات المركزة بوساطة العدسات الكهرومغناطيسية عبر العينة ولكن تتحرك بشكل متتال (مسح) من نقطة إلى نقطة عبر سطح العينة مشبهة طريقة مسح حزمة الإلكترونات لأنبوب التلفاز. تغطى العينة مسبقاً بغطاء رقيق جداً من ذرات معدنية وتتفاعل حزمة الإلكترونات مع الذرات المعدنية وتنتج إلكترونات منعكسة وإلكترونات ثانوية صادرة. يتم التقاط الإلكترونات المنعكسة والصادرة بوساطة مكشاف. تنتقل الإلكترونات بعدها إلى مضخمات (مكبرات) وأدوات أخرى تبعث إشارة إلى شعاع المهبط في أنبوب الشاشة منتجة صورة بيضاء وسوداء. يُظهر المجهر الماسح منظراً لسطح العينة المغطاة بذرات معدنية بشكل ثلاثي الأبعاد. يمكن فحص محتويات الأعضاء والخلايا من خلال تقطيعها وكشف أسطحها الداخلية.

تمتلك تقنيات **الكسر التجميدي (التشميد)** Freeze Fracture, Cryofracture, Freeze Etched والمجهر الالكتروني أهمية كبيرة في دراسة بنية الأغشية. تُؤخذ عينات صغيرة جداً وتجمد في السائل الآزوتي بسرعة وتكسر بوساطة شفرة في حجرة خالية من الهواء. يتم إنتاج نسخ مطابقة من السطح المكشوف المجمد من العينة باستخدام أغلفة رقيقة من بخار الكربون أو البلاتينيوم أو الذرات الأخرى. تُخرج العينة النسيجية وتُذاب في الخارج وتفحص النسخ المطابقة للسطح بالمجهر الإلكتروني الماسح. غالباً ما تفصل مستويات الكسر العشوائي طبقتي شحوم الأغشية الخلوية مما يسهل الكشف عن الأجزاء البروتينية فيها. تسمح هذه التقنية بدراسة شكل وحجم وتوزع الأجزاء البروتينية في الغشاء الخلوي.

المجهر الإلكتروني الماسح
Scanning Electron Microscopy

يسمح المجهر الإلكتروني الماسح برؤية ثلاثية أبعاد كاذبة لأسطح الخلايا والأنسجة والأعضاء. كما هو الحال في المجهر النافذ، يُنتج ويركز المجهر الماسح حزمة ضيقة جداً من الالكترونات ولكن لا تعبر حزمة الإلكترونات العينة في هذا النوع من المجاهر (الشكل b8-1). في البداية يُجفف سطح العينة المراد فحصها ويُغلف بطبقة رقيقة من ذرات معدنية ولذا من الصعوبة اختراق الإلكترونات لهذه الطبقة. تتفاعل الإلكترونات مع الذرات المعدنية عند مسح حزمة الإلكترونات العينة من نقطة إلى نقطة منتجةً إلكترونات منعكسة أو ثانوية صادرة من الذرات المعدنية. يتم التقاط الالكترونات المنعكسة بوساطة مكشاف وتعالج لتعطي صورة بيضاء وسوداء على الشاشة وعادة ما تكون صور المجهر الالكتروني الماسح سهلة الفهم لكونها تبدو كمنظر مُضاء من الأعلى كما هو الحال في عالمنا العياني المليء بالأشياء المشرقة والظلال التي تسببها الإضاءة من الأعلى.

التصوير الشعاعي الذاتي Autoradiography

هي تقنية لمعرفة تموضع الجزيئات الكبيرة المصنعة حديثاً (كالـ DNA وRNA والبروتينات والبروتيوغليكانات وعديد السكاريدات) في المقاطع الخلوية والنسيجية. تنبثق من المواد الاستقلابية الموسومة بالمشعات (أحماض أمينية ونوكليوتيدات) إشعاعات ضعيفة في المناطق الخلوية التي تتوضع فيها الجزيئات فقط. توضع الخلايا أو المقاطع النسيجية الموسومة بالمشعات في غرفة مظلمة وتغمر بمستحلب تصوير فوتوغرافي يحتوي على بللورات الفضة البروميدية والتي تعمل ككواشف للمشع بنفس الطريقة التي تستجيب فيها بللورات الفضة البروميدية للضوء في فلم التصوير الفوتوغرافي العادي. تبقى الخلايا أو المقاطع النسيجية لوقت كافٍ في مستحلب التصوير الفوتوغرافي ضمن صناديق كاتمة تمنع دخول الضوء للحصول على صور فوتوغرافية. تُختزل بللورات الفضة البروميدية بوساطة المشع إلى حبيبات سوداء صغيرة من معدن الفضة مشيرةً إلى مكان وجود الجزيئات الكبيرة الموسومة بالمشعات في النسيج. يمكن أن تستخدم هذه التقنية في دراسة المحضرات بالمجهر الضوئي والإلكتروني (الشكل 1-9).

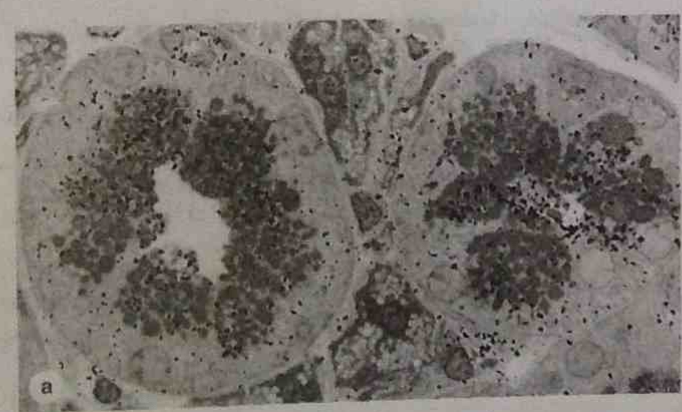
تقدم تقنية التصوير الإشعاعي الذاتي الكثير من المعلومات حول أماكن توضع المشعات في الخلايا والأنسجة. يمكن معرفة الخلايا التي تنتج كميات كبيرة من البروتينات أو التي تنتج كميات أقل في نسيج ما باستخدام حمض أميني مشع من خلال معرفة عدد حبيبات الفضة المتشكلة فوق الخلايا والذي يتناسب طرداً مع كثافة تصنيع البروتين. إن استخدام الطلائع المشعة لـ DNA (كالثيمدين المشع Radioactive Thymidine) يمكن من معرفة نوع وعدد الخلايا الجاهزة للانقسام في النسيج. يمكن أيضاً تحليل الأحداث الديناميكية في الخلايا كتحديد مكان إنتاج بروتين ما في الخلية في حالة إفرازه والمسار الذي يسلكه قبل أن يطرح من الخلية. تحقن عدة حيوانات بأحماض أمينية مشعة وتُجمع الأنسجة بفترات زمنية مختلفة بعد الحقن، وبإجراء التصوير الإشعاعي الذاتي للأنسجة المأخوذة خلال فترة التجربة يمكن مشاهدة هجرة البروتينات المشعة. يستخدم التصوير الإشعاعي الذاتي لمعرفة أماكن

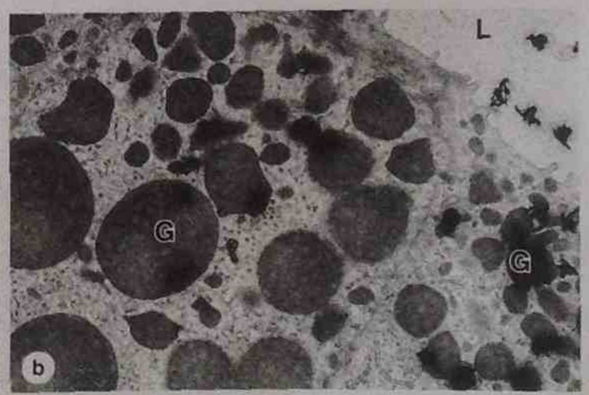
حدوث تكاثر الخلايا في عضو ما وأماكن هجرة الخلايا الوليدة من خلال حقن عدة حيوانات بالثيميدين المشع وجمع الأنسجة في فترات مختلفة بعد الحقن ثم تُحضر مقاطع نسيجية وتفحص لتحديد الخلايا الانقسامية وأماكن هجرتها.

المزارع الخلوية والنسيجية
Cell and Tissue Culture

يمكن المحافظة على حياة الخلايا والأنسجة ودراستها خارج الجسم. في الكائن الحي المعقد، فإن الأنسجة والأعضاء مكونة من عدة أنواع من الخلايا. تسبح هذه الخلايا في سائل مشتق من البلازما الدموية يحتوي على عدة جزيئات مختلفة ضروية لنمو الخلايا. تتجلى أهمية الزراعة الخلوية في دراسة تأثير جزيئات معينة على نوع معين من الخلايا، والسماح بمراقبة سلوك الخلايا الحية في المجهرمتباين الطور مباشرة، إجراء العديد من التجارب التـي لا يمكن إجراؤها في الحيوانات الحية في المزارع الخلوية في أنابيب الاختبار *In vitro*.

تُستزرع الخلايا والأنسجة في محاليل معقدة معروفة التركيب (أملاح وأحماض أمينية وفيتامينات) يضاف إليها مكونات المصل أو عوامل نمو نوعية. يجب فصل الخلايا عن بعضها عند تحضير مزارع خلوية من الأنسجة والأعضاء إما بطريقة ميكانيكية أو بالمعالجة الأنزيمية. تُزرع الخلايا بعد عزلها في طبق شفاف وتلتصق به كطبقة واحدة من الخلايا. تدعى المزارع الخلوية المعزولة بهذه الطريقة **بالمزارع الخلوية الأولية** Primary cell culture. تحافظ العديد من الخلايا المعزولة من الأنسجة الطبيعية أو المرضية على بقائها في الأنابيب لفترات طويلة لتشكل **مزارع خلوية دائمة** Permanent cell culture لكونها أصبحت خلايا مُخلدة. تمتلك معظم الخلايا في الأنسجة الطبيعية فترة حياة محددة مبرمجة وراثياً ولكن قد تحدث بعض تغيرات نوعية في الخلية وخاصة في الجينات السرطانية والتـي تساهم في بقاء الخلية مخلدة (العيش إلى ما لانهاية) تدعـى هذه الظاهرة **بالاستحالـة** Transformation. تشبـه التغيرات التـي





الشكل 1-9: التصوير الشعاعي الذاتـي: الصور الشعاعية الذاتية هي تحضيرات نسيجية تُستخدم فيها ذرات الفضة للإشارة إلى المناطق الخلوية المصنعة للجزيئات الكبيرة. تحقن الأنسجة بطلائع (سلائف) كالنيوكليوتيدات أو أحماض أمينية أو سكريات مع نظائر لاستبدال جزيئات معينة في النسيج. ثم بعد فترة من ارتباط هذة المواد والنظائر تُثبت الأنسجة وتقطع وتوضع على شرائح نسيجية لفحصها بالمجهر الضوئي أو على شبكة معدنية لفحصها بالمجهر الالكترونـي النافذ. تؤدي عملية تثبيت الأنسجة إلى زوال الطلائع الموسومة تاركةً فقط النظائر في الجزيئات الكبيرة المثبتة. تغمر الشرائح النسيجية في غرفة مظلمة بطبقة رقيقة من مواد كيميائية تشبه المواد الكيميائية المستخدمة في إنتاج الصور ثم تجفف. تُصدر النظائر في الصندوق الأسود إشعاعات من الجزيئات الكبيرة المصنعة وتظهر طبقة من المواد الكيميائية التصويرية مجاورة لمكان النظائر. يُكشف عن طبقة المواد الكيميائية التصويرية عن طريق التحميض كفلم التصوير وتفحص بعدها بالمجهر وتبدو حبيبات الفضة بشكل واضح. الصورة المبينة في الشكل لغدة لعابية من الفأرة محقونة بنظير مشع لسكر الفوكوز ^{3}H-fucose قبل تثبت النسيج بـ 8 ساعات. يقترن الفوكوز المشع مع قليل السكاريد ويكشف عن البروتينات السكرية المصنعة المحتوية على الفوكوز المشع من خلال معرفة أماكن توضعها. **(a)** تشير ذرات الفضة السوداء فوق الحبيبات الإفرازية واللمعة إلى أماكن البروتينات السكرية. تكبير 1500. **(b)** نفس النسيج تم تحضيره للفحص بالمجهر الالكترونـي النافذ. تتوضع ذرات الفضة ذات الشكل غير منتظم فوق الحبيبات الإفرازية (G) ولمعة الغدة (L). تكبير 7500.

تحدث في الخلايا المخلدة مثيلاتها في تحول الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. استطاع العلماء استزراع وحفظ معظم أنواع الخلايا في المختبر نتيجةً للتقدم العملي في تقنيات زراعة الخلايا. تجرى جميع خطوات زراعة الخلايا والأنسجة الحية في أماكن ومحاليل وأدوات معقمة لتجنب حدوث تلوث بالميكروبات.

يمكن إضافة العديد من المركبات المتألقة المتنوعة المبتكرة إلى المزارع الخلوية، تُحتجز وتُستقلب هذه المركبات في أجزاء معينة في الخلية لذا يمكن الاستفادة من هذه التقنية الجديدة في فهم المكونات الخلوية وظيفياً وبنيوياً. تُستخدم المزارع الخلوية لإجراء تقنيات نسيجية أخرى تكمن أهميتها بشكل خاص في معرفة تموضع ووظائف النبيبات والخيوط الدقيقة ومكونات الهيكل الخلوي الأخرى.

التطبيق الطبي

تستخدم المزارع الخلوية بشكل واسع في دراسة استقلاب الخلايا الطبيعية والسرطانية وتطوير عقاقير جديدة ودراسة الطفيليات التي تنمو داخل الخلايا كالفيروسات والميكوبلازما وبعض الأوليات. تستخدم المزارع الخلوية في دراسة الأبحاث الخلوية الوراثية من خلال تحديد التنميط النووي في الإنسان (عدد وشكل صبغيات شخص ما) عن طريق زرع خلايا لمفاوية أو أرومات ليفية لفترة قصيرة. يمكن الكشف عن الشذوذات في عدد وشكل الصبغات من خلال فحص الخلايا في أثناء عملية الانقسام الفتيلي في المزارع الخلوية. تعتبر تقنية المزارع الخلوية أساس التقنيات المعاصرة لعلم البيولوجيا الجزيئي وتقنيات تأشيب الدنا Recombinant DNA.

الكيمياء النسيجية والكيمياء الخلوية

Histochemistry & Cytochemistry

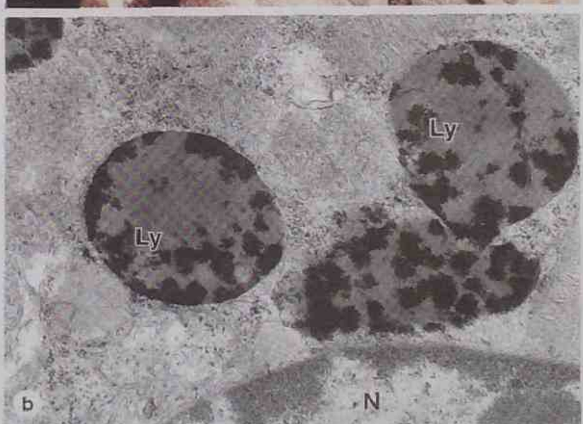
يستخدم **مصطلح الكيمياء النسيجية والكيمياء الخلوية** لتحديد أو معرفة تموضع البنـــى الخلوية في المقاطع النسيجية عن طريق استخدام النشاط الأنزيمي في هذه البنـــى. عادة ما تُستخدم أنسجة غير مثبتة أو مبثتة بشكل طفيف للمحافظة على أنزيمات تقنيات الكيميائية النسيجية. يُستخدم الكريوستات (مقطاع ثلجي) لتجنب تأثيرات الحرارة والبرافين على النشاط الأنزيمي. تشمل آلية عمل الأنزيم في الكيمياء النسيجية ما يلي: (1) تغمر المقاطع النسيجية في محلول يحتوي على مادة كاشفة للأنزيم المراد معرفة تموضعه (أماكن وجوده). (2) يُسمح للأنزيم بالتفاعل مع المادة الكاشفة. (3) يوضع المقطع النسيجي بعد ذلك في وسط يحتوي مادة موسومة. (4) تتفاعل المادة الموسومة مع الجزيئة الناتجة عن تفاعل الأنزيم والمادة الكاشفة. (5) ينتج عن التفاعل مادة غير منحلة تترسب فوق الأماكن الحاوية على الأنزيم تُرى بالمجهر الضوئي أو الالكترونـــي. عند فحص هذه المقاطع النسيجية بالمجهر يمكن مشاهدة مناطق خلوية (أو العضيات الخلوية) مغطاة بملون أو مادة كثيفة إلكترونياً.

من أمثلة الأنزيمات التـــي يمكن الكشف عنها بالطرائق الكيميائية النسيجية:

أنزيمات الفوسفاتاز Phosphatases تعمل هذه الأنزيمات على فصل الروابط بين مجموعة الفوسفات والزمر الكحولية للجزيئات المفسفرة. يتمثل ناتج تفاعل أنزيمات الفوسفاتاز بفوسفات الرصاص أو كبريتات الرصاص غير المنحلة والتـــي يمكن مشاهدتها بالمجهر. يتم الكشف عن أنزيمات الفوسفاتاز القلوي ذات النشاط الأعظمي في وسط قلوي بينما يتم الكشف عن أنزيمات الفوسفاتاز الحمضي في وسط حمضي (الشكل 1-10).

أنزيمات الديهيدروجيناز Dehydrogenases تعمل هذه الأنزيمات على نزع الهيدروجين من المادة الكاشفة ونقلها إلى مادة كاشفة أخرى. تلعب أنزيمات الديهيدروجيناز دوراً في العديد من العمليات الاستقلابية ويمكن الكشف عنها من خلال غمر المقاطع النسيجية غير المثبتة (مجمدة) في محلول يحتوي على مادة كاشفة فيها جزيئات تستقبل الهيدروجين وتترسب كمركبات ملونة غير منحلة. يُكشف عن المتقدرات بشكل نوعي بهذه الطريقة لكون أنزيمات السكسينات ديهيدروروجيناز هي أنزيمات أساسية في حلقة كربس في المتقدرات.





الشكل 1-10: الكيمياء النسيجية الأنزيمية: (a) صورة مجهرية لمقاطع عرضية للنبيبات الكلوية معالجة بتقنية غوموري لأنزيم الفوسفاتاز القلوي يبين نشاطاً قوياً لهذا الأنزيم في السطوح القمية للخلايا في لمعة النبيبات (أسهم). **(b)** صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخلايا الكلية تظهر توضع الفوسفاتاز الحمضي في ثلاثة جسيمات حالة (LY) قرب النواة (N). تمثل المادة السوداء في هذه البنى فوسفات الرصاص الذي يترسب في أماكن نشاط الأنزيم. تكبير 25,000.

أنزيم البيروكسيداز Peroxidase يتوضع في العديد من الخلايا. يعمل على تسريع أكسدة المواد وانتقال شوارد الهيدروجين إلى بيروكسيد الهيدروجين مشكلة جزيئات الماء. يتم غمر المقاطع النسيجية المثبتة لمدة كافية في محلول يحتوي على H_2O_2 و 3,3′-Diaminoaobenzidene (DAB). يتأكسد مركب DAB بوجود البيروكسيداز منتجاً راسب بني غير منحل كثيف يسمح بتحديد مكان نشاط أنزيم البيروكسيداز بالمجهر الضوئي أو الإلكتروني. تستخدم هذه الطريقة للكشف عن أنزيم البيروكسيداز في خلايا الدم لأهميته في تشخيص بعض أمراض ابيضاض الدم. نظراً لنشاط أنزيم البيروكسيداز الشديد وتشكل كمية لابأس بها من راسب غير منحل بسرعة لذا يُستخدم بشكل واسع في التطبيقات العملية لوسم البروتينات.

التطبيق الطبي

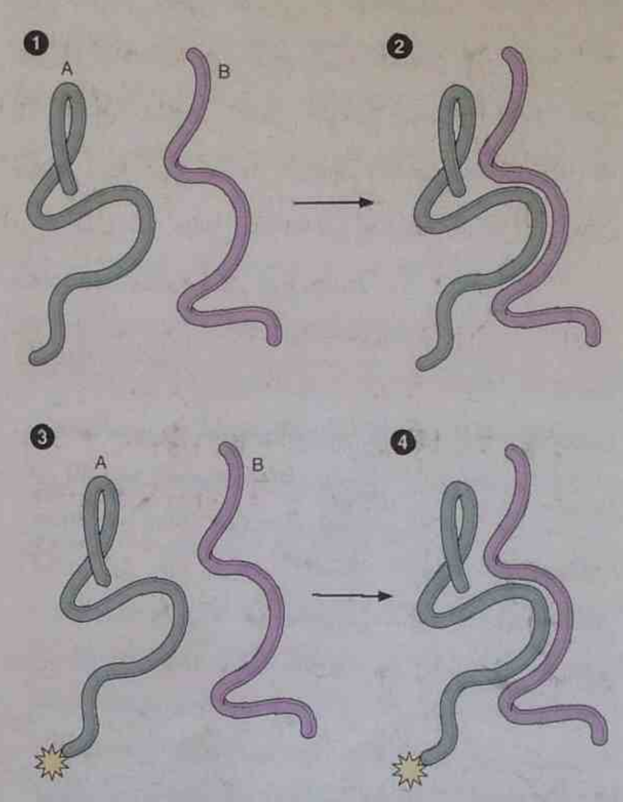
تُستخدم العديد من الطرائق الكيميائية النسيجية بشكل روتيني في التشخيص المخبري كتفاعل بروسيا الأزرق لبيرلز Perl's Prussian blue reaction (يستخدم للكشف عن اختزان الحديد في داء ترسب الأصبغة الدموية Hemochromattosis وداء هيموسيديريني Hemosiderosis) وتفاعل PAS-Amylase (للكشف عن الغليكوجين في داء اختزان الغليكوجين) وتفاعل أزرق الأليسان Alcian blue (للكشف عن الغليكوزأمينوغليكانات في داء عديد السكاريد المخاطي Mucopolysacchharidosis) وتفاعلات الشحوم والشحوم الدماغية (للكشف عن داء شحام سيفنغولي Sphingolipidosis).

طرائق الكشف باستخدام تفاعلات التجاذب الشديدة بين الجزئيات

Detection Methods Using Specific Interactions between Molecules

يمكن تحديد مكان وجود جزئيات معينة في المقاطع النسيجية باستخدام مركبات أو جزيئات موسومة تتفاعل بشكل نوعي مع هذا الجزيئات (الشكل 1-11). تُوسم المركبات التي تتفاعل مع الجزيئات بمادة واسمة وتكشف بالمجهر الضوئي أو الالكتروني. من الواسمات شائعة الاستخدام: المركبات المتألقة (يمكن الكشف عنها بالمجهر المتألق أو الليزري) والذرات المشعة (تُكشف بالتصوير الإشعاعي الذاتي) أو جزيئات البيروكسيداز أو أنزيمات أخرى (تُكشف بالكيمياء النسيجية) وذرات المعادن (كالذهب) التي تُكشف بالمجهر الضوئي والإلكتروني.

تستخدم هذه الطرائق للكشف عن السكريات والبروتينات والأحماض النووية.



الشكل 1-11: **الوسم بتفاعلات نوعية عالية الانجذاب**: يمكن وسم المركبات أو الجزيئات الكبيرة التـي تملك خاصية الانجذاب النوعي لخلايا معينة أو جزيئات كبيرة في الأنسجة بمادة واسمة لتحديد تلك الجزيئات ومعرفة أماكن وجودها في الخلايا والأنسجة. **(1)** تملك جزيئة A خاصية انجذاب عالية ونوعية إلى جزء من الجزيئة B. من أمثلة تفاعل الجزيئات الكبيرة هو تفاعل الضد مع مستضد نوعي كالبروتينات أو قطعة مفردة من سلسلة لـ DNA تتفاعل مع تسلسل متمم نوعي لجزيئات RNA في الخلية. قد تكون الجزيئة A مركباً صغيراً كالفالودين يرتبط بشكل نوعي مع خيوط الأكتين أو بروتين A الذي يرتبط بجميع الغلوبولينات المناعية. **(2)** عند مزج (خلط) جزيئة A وB، يرتبط A مع جزء من الجزيئة B التـي يتعرف عليها. **(3)** يمكن وسم جزيئة A بمادة يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي أو الالكترونـي. قد تكون المادة المستخدمة في عملية الوسم مادة متألقة أو أنزيم كالبيروكسيداز أو جزيئات كثيفة الكترونياً أو نظير مشع. **(4)** يمكن الكشف عن جزيئة B في خلية أو مطرق خارج خلوي من خلال حضنها بجزيئة A موسومة وتحديد مكانها من خلال مشاهدة الجزيئة الموسومة A مرتبطة بها.

من أمثلة الجزيئات التـي تتفاعل بشكل نوعي مع جزيئات خلوية ما يلي:

فالودين Phalloidin: مركب يُستخلص من فطر الفالودين ويتفاعل بشدة مع الأكتين. يستخدم الفالودين الموسوم بالصبغات المتألقة بشكل واسع لإظهار خيوط الأكتين في الخلايا.

بروتين A: يستخرج من المكورات الذهبية ويرتبط مع قطعة Fc في جزيئات الغلوبولينات المناعية (أضداد). يستخدم بروتين A الموسوم في تحديد أماكن تموضع الأضداد التـي تتوضع بشكل طبيعي في البنـى الخلوية أو الأضداد المستخدمة في التجارب والتـي ترتبط بالبنـى الخلوية.

ليكتينات Lectins: بروتينات أو بروتينات سكرية تستخرج بشكل أساسي من بذور النبات. ترتبط بشراهة كبيرة وبشكل نوعي مع السكريات. ترتبط ليكتينات مختلفة مع سكريات معينة أو تسلسلات من زمر سكرية. تستخدم الليكتينات الموسومة لتلوين بروتينات سكرية وبروتيوغليكانات وشحوم سكرية معينة وكذلك لتمييز مكونات غشائية تحتوي على تسلسلات معينة من الزمر السكرية.

المناعة الكيميائية النسيجية Immunohistochemistry

إن التفاعل بين المستضد Antigens والضد Antibody من أكثر التفاعلات نوعيةً بين الجزيئات ولهذا السبب اكتسبت تقنيات الأضداد الموسومة أهمية بالغة في معرفة وتحديد تموضع العديد من البروتينات، ولا يقتصر على البروتينات التـي لها نشاط أنزيمي فقط التـي تُكشف بالكيمياء النسيجية.

يوجد في الجسم خلايا مناعية لها القدرة على تمييز الجزيئات الذاتية عن الجزيئات الغريبة. يستجيب الجسم عند تعرضه لجزيئات غريبة أي **مستضدات** بإنتاج بروتينات تدعى **أضداد** التـي تتفاعل وترتبط مع المستضدات بشكل نوعي ولذا تساهم في تخليص الجسم من الجزيئات الغريبة. تنتمي الأضداد إلى عائلة كبيرة من البروتينات السكرية تدعى **عائلة الغلوبولينات المناعية** Immunogloblins تنتجها اللمفاويات.

تحضن المقاطع النسيجية أو المزارع الخلوية المحتوية على بروتين محدد في محلول يحتوي على ضد لهذا البروتين في تقنية

المناعة الكيميائية النسيجية. يرتبط الضد بشكل نوعي مع البروتين ويحدد مكان وجوده في النسيج أو الخلية بالمجهر الضوئي أو الالكتروني حسب نوع المادة المستخدمة في عملية وسم ضد. توسم الأضداد عادة بمركبات متألقة، أنزيم البيروكسيداز أو الفوسفاتاز القلوي التي تُكشف بالكيمياء النسيجية أو بذرات الذهب الكثيفة إلكترونياً.

لإجراء المناعة الكيميائية النسيجية يجب تأمين ضد للبروتين المراد الكشف عنه ولتحقيق ذلك يجب عزل البروتين وتنقيته بتقنيات بيوكيميائية أو جزيئية قبل إنتاج الأضداد. لإنتاج أضداد لبروتين x من أنواع حيوانية معينة (جرذان، إنسان) يعزل هذا البروتين أولاً ثم يحقن في حيوان ما من أجناس أخرى (أرانب، ماعز). إذا كان تسلسل الأحماض الأمينية لهذا البروتين مختلفة بقدر كاف ليتعرف عليها الحيوان المحقون على أنها جسم غريب أي كمستضد. تقوم خلايا الحيوان المحقون بإنتاج أضداد مضادة لبروتين x.

تتعرف مجموعات مختلفة (نسائل) من اللمفاويات في الحيوان المحقون على أجزاء مختلفة من بروتين x وكل نسيلة تنتج أضداداً ضد هذا الجزء من بروتين x، ولهذا تشكل هذه الأضداد خليطاً من الأضداد تدعى **الأضداد متعددة النسيلة** Polyclonal antibody، كل ضد من هذه الأضداد له القدرة على الارتباط بمنطقة مختلفة من بروتين x.

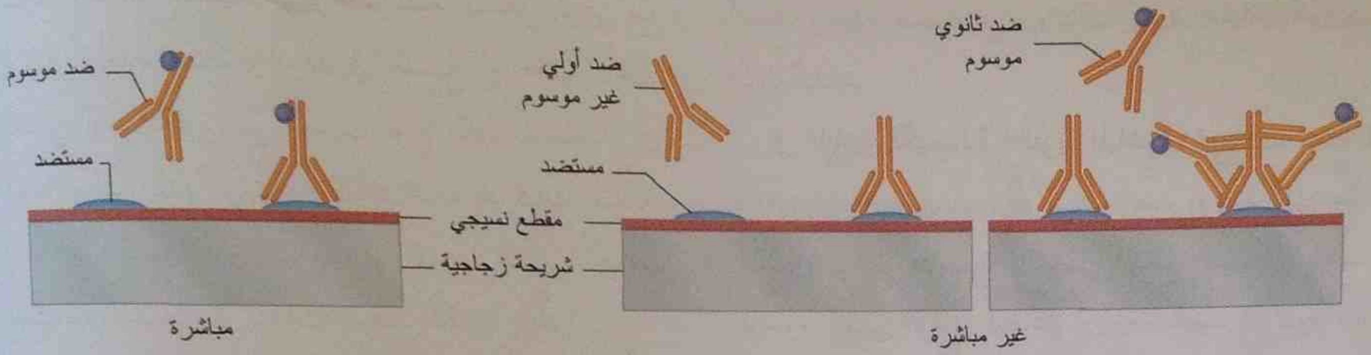
من ناحية أخرى من الممكن أيضاً حقن بروتين x في فئران وبعد عدة أيام تُعزل اللمفاويات المُفعلة وتستزرع في مزارع نسيجية. يمكن إطالة نمو ونشاط هذه الخلايا إلى ما لا نهاية بدمجها بخلايا ورمية لمفاوية لإنتاج **خلايا ورمية هجينة** Hybridoma. تنتج الخلايا الوَرمية الهَجينة نسائل مختلفة لأضداد مختلفة ضد العديد من أجزاء بروتين x. يمكن عزل هذه النسائل بشكل منفصل عن بعضها للحصول على أضداد مختلفة ضد بروتين x بشكل منفصل عن الآخر يدعى كل منها **أضداد وحيدة النسيلة** Monoclonal antibody. يفضل استخدام أضداد وحيدة النسيلة على متعددة النسيلة لكونها شديدة النوعية وترتبط بشدة مع البروتين المراد كشفه. يندر حدوث ارتباطات غير نوعية عند استخدام أضداد وحيدة النسيلة مع بروتينات أخرى مشابهة للبروتين المراد كشفه.

في **المناعة الكيميائية الخلوية المباشرة** Direct method of immunocytochemistry يُوسم الضد (وحيد أو متعدد النسلية) بواسم مناسب ثم يحضن المقطع النسيجي بالضد الموسوم لبعض الوقت ليتفاعل ويرتبط الضد الموسوم مع بروتين x. يغسل المقطع النسيجي لإزالة الضد الموسوم غير المرتبط ويعالج بطريقة مناسبة وتفحص مجهرياً لمعرفة مكان توضع وخواص بروتين x الأخرى (الشكل 1-12).

في **المناعة الكيميائية الخلوية غير المباشرة** Indirect method of Immunocytochemistry أكثر حساسية وتتطلب استخدام ضدين وخطوات أخرى. فبدلاً من وسم الضد (الأولي) النوعي لبروتين x يُوسم ضد ثانوي منتج من حيوان مختلف ويمثل ضد مضاد للغلوبولين المناعي الذي ينتمي إليه الضد الأولي. فعلى سبيل المثال، إذا كانت الأضداد الأولية منتجة من لمفاويات الفأر (كالأضداد وحيدة النسيلة) فإنها ترتبط بشكل نوعي مع مضادات فئرية مُنتجة في أرانب.

تُجرى تقنية المناعة الكيميائية الخلوية غير المباشرة بتحضين مقطع نسيجي من شخص يعتقد باحتوائه على بروتين x بضد ذي مصدر فأري مضاد لبروتين x. يغسل المقطع النسيجي ويحضن بضد أرنبي أو ماعزي موسوم مضاد للأضداد الفأرية labeled rabbit or goat anti mouse IgG. تتعرف الأضداد الثانوية الموسومة على ضد الأولي ذي المصدر الفأري المرتبط ببروتين x في المقطع النسيجي البشري (الشكل 1-12). يتم الكشف عن بروتين x باستخدام المجهر حسب نوع المادة المستخدمة في وسم الأضداد الثانوية. يوجد أيضاً طرائق أخرى تشمل استخدام جزيئات وسيطة أخرى كتقنية أفيدين - بيوتين.

توجد أمثلة عن المناعة الكيميائية الخلوية غير المباشرة في الشكل 1-13 توضح طرق الوسم المستخدمة في خلايا المزارع الخلوية أو المقاطع النسيجية بالمجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني النافذ.



الشكل 1-12: المناعة الكيميائية الخلوية: تجرى تقنية المناعة الكيميائية الخلوية (أو المناعة الكيميائية النسيجية) بشكل مباشر أو غير مباشر. يُستخدم في **تقنية المناعة الكيميائية الخلوية المباشرة** ضد موسوم بمادة متألقة أو أنزيم البيروكسيداز مضاد للبروتين المراد الكشف عنه في الأنسجة بشكل مباشر من خلال حضن المقطع النسيجي بضد موسوم وارتباطه بشكل نوعي مع البروتين المراد الكشف عنه (مستضد) ويُكشف عن هذا الإرتباط بطرائق مناسبة. **المناعة الكيميائية النسيجية غير المباشرة**، هي الأكثر استخداماً وشيوعاً، يُستخدم ضدان مختلفان في هذه الطريقة. يحضن المقطع النسيجي في البداية بضد أولي ضد البروتين المراد الكشف عنه (مستضد) والذي يرتبط به بشكل نوعي. يُستخدم بعدها ضد ثانوي موسوم ويتم الحصول عليه كما يلي: (1) يتم حقن حيوان فقاري آخر بغلوبولينات مناعية بروتينية (أضداد) لنفس النوع الحيوانـي الذي أنتجت منه الأضداد الأولية. (2) يتم وسم الأضداد الثانوية بمركب متألق أو بالبيروكسيداز وعند حضن المقطع النسيجي بأضداد ثانوية موسومة ترتبط هذه الأضداد بشكل نوعي مع الأضداد الأولية. بهذه الطريقة يتم وسم البروتين المراد الكشف عنه بشكل غير مباشر في الشريحة من خلال ارتباط أكثر من ضد ثانوي في كل جزيئة من الضد الأولي لذا يتضاعف وسم البروتين المراد الكشف عنه في الطريقة غير المباشرة.

التطبيق الطبي

للمناعة الكيميائية الخلوية دور كبير في بحوث بيولوجيا الخلية وتحسين تقنيات التشخيص الطبية. يوضح الجدول 1-1 بعض الاستخدامات الشائعة للمناعة الكيميائية الخلوية في التطبيقات السريرية.

تقنيات التهجين Hybridization Techniques

يعتبر فهم آليات عمل الخلية على المستوى الجزيئي بالتفصيل التحدي المركزي في علم بيولوجيا الخلية الحديث. يتطلب هذا الهدف تقنيات تسمح بتحليل الجزيئات المسؤولة عن انتقال المعلومات من DNA إلى البروتين. التهجين هو ارتباط بين سلسلتين مفردتين من الحموض النووية (DNA مع DNA أو RNA مع RNA أو DNA مع RNA) التـي تتعرف على بعضها إذا كانت سلاسل متممة. كلما كان التشابه في تسلسل النيكلوتيدات أكثر كلما شكلت السلاسل المتممة هجيناً Hybrid من جزيئات ذات سلسلة مضاعفة بسهولة أكثر. يَسمح التهجين بالكشف عن تسلسلات نوعية في DNA وRNA. يجرى التهجين عموماً في محلول من الأحماض النووية، كما يمكن تطبيقها مباشرة على الخلايا والمقاطع النسيجية وعندئذ يدعى **التهجين المكانـي** *In Situ* Hybridization.

الجدول 1-1: تُشخص العديد من الحالات المرضية بتحديد أماكن وجود مستضدات نوعية للمرض باستخدام أضداد مضادة لتلك المستضدات بتقنية التلوين المناعي الكيميائي النسيجي

المستضدات	التشخيص
سيتوكيراتينات نوعية cytokeratins	أورام ذات أصل ظهاري
هرمونات بروتينية ومتعددات ببتيد Protein and polypeptide Hormones	الهرمونات البروتينية ومتعددات الببتيد المشكلة للأورام الصماوية
مستضد السرطان الجنينـي carcinoembryonic (CEA) antigen	الأورام الغدية خاصة في الجهاز الهضمي والثدي
مستقبلات الهرمونات الستيروئيدية steroid hormone receptors	أورام خلايا قناة الثدي
مستضدات فيروسية	إصابات فيروسية معينة

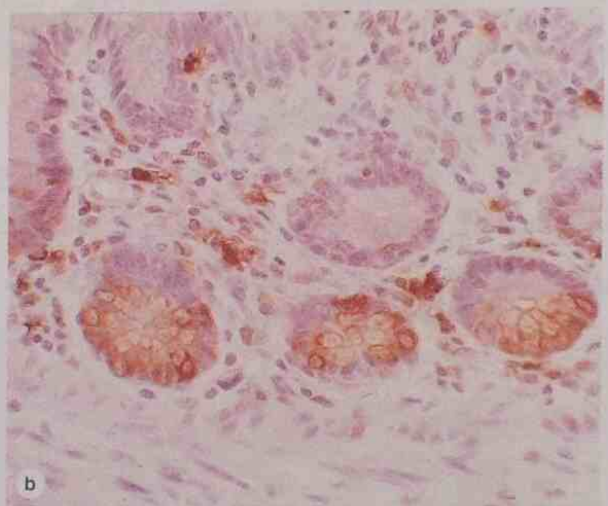
تستخدم تقنية التهجين (1) لتحديد فيما إذا كانت الخلية تحتوي على تسلسل نوعي لـ DNA (جين أو جزء من جين)، (2) لمعرفة الخلايا المحتوية على mRNA (الذي تم نسخ الجين المطابق منه)، (3) لتحديد مكان جين في صبغي معين. فـي البداية يجب مسـخ (تفكيك) Denature الـ DNA

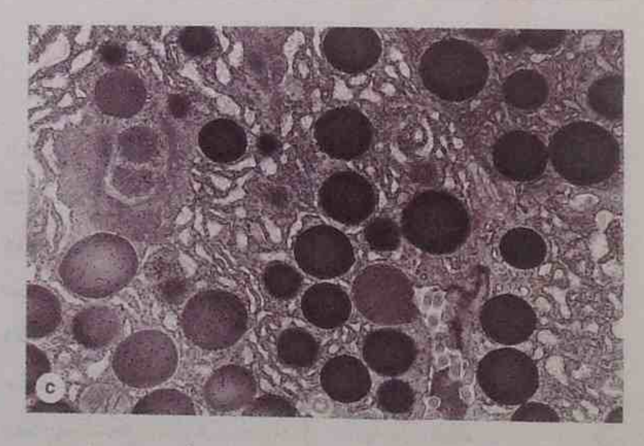
داخل الخلية بالحرارة أو عوامل أخرى لتصبح مفردة السلسلة. تصبح بعدها جاهزة للتهجين بقطعة مفردة من سلسلة DNA أو RNA (تدعى **المسبار** Probe) متممة للتسلسل المراد الكشف عنه أو تحديد موضعه. يمكن الحصول على المسبار بالاستنساخ بوساطة تفاعل البوليميراز المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR) لتضخيم التسلسل المستهدف أو تركيبه كيميائياً chemical synthesis إذا كان التسلسل المطلوب قصيراً. يُوسم المسبار بنيكلوتيدات تحتوي على نظير مشع (يتم الكشف عنه بوساطة التصوير الشعاعي الذاتي) أو بوساطة نيكلوتيدات معدلة بمركب صغير كالديغوكسيغنين Digoxygenin (يتم الكشف عنه بوساطة المناعة الكيميائية النسيجية). يوضع المحلول الحاوي على المسبار على العينة لمدة زمنية معينة حتى تحصل عملية التهجين وبعدها يزال الفائض من المحلول الحاوي على المسبار من خلال غسل العينة. يتم الكشف عن مكان تموضع المسبار في العينة حسب نوع الوسم المستخدم (الشكل 1-14).

مشاكل دراسة المقاطع النسيجية
Problem in the Study of Tissue Sections

إن النقطة الرئيسة التي يجب تذكرها عند دراسة وتحليل المقاطع النسيجية الملونة هي أن الشرائح المجهرية التي تُشاهد بالمجهر هي المنتج النهائي لسلسلة عمليات بدأت بتثبيت العينة وانتهت بوضع الساترة على الشريحة. تسبب العديد من الخطوات في تقنية تحضير المقاطع النسيجية







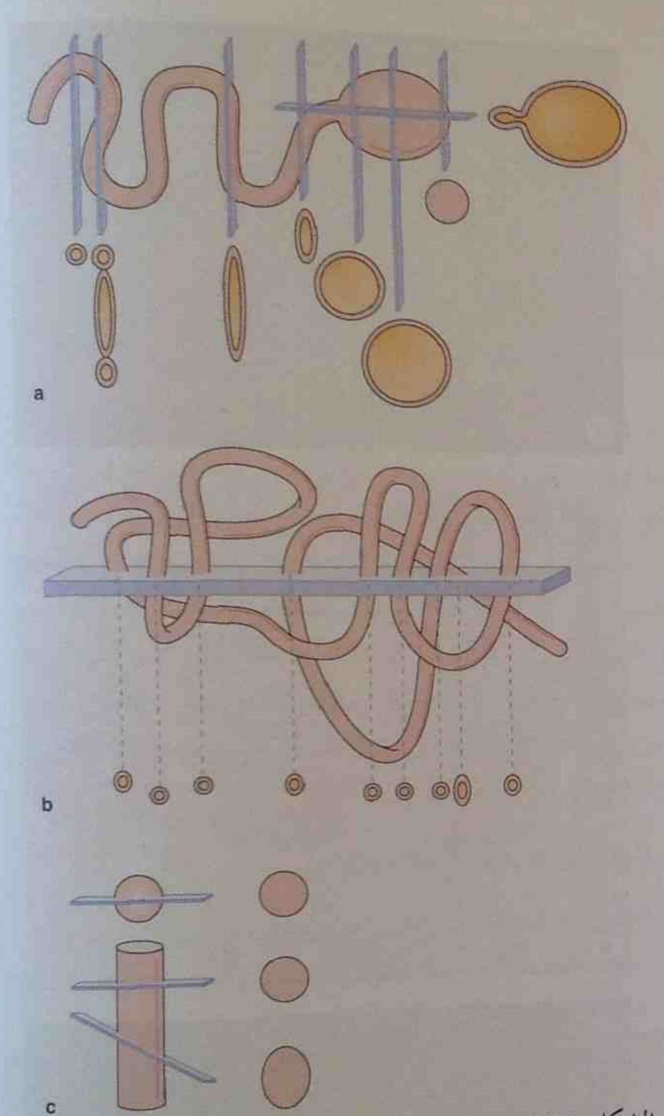
الشكل 1-13: خلايا ملونة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية: تستخدم الطرائق المناعية الكيميائية الخلوية لمعرفة أماكن تموضع بروتينات معينة في الخلية بالمجهر الضوئي أو المجهر الالكتروني النافذ. **(a)** خلية ساقطيّة مزروعة في أنابيب الاختبار لإظهار شبكة خيوط متوسطة (وسيطة) في الهيولى. استخدمت أضداد أولية مضادة لبروتين الديسمين المُكوِّن للخيوط المتوسطة وأضداد ثانوية موسومة بالـ FITC بتقنية المناعة المتألقة غير المباشرة. تتلون النواة بالأزرق الفاتح بملون مباين DAPI. **(b)** مقطع في أمعاء دقيقة ملونة بضد مضاد لإنزيم ليزوزيم. تم استخدام أضداد ثانوية موسومة بالبيروكسيداز. يشير اللون البني المتوضع في الخلايا إلى تفاعل أنزيم البيروكسيداز مع مادة DAB. تبين هذه الطريقة احتواء البنى الملونة على أنزيم ليزوزيم في البلاعم المتناثرة وتجمعات خلايا بانيث. النواة ملونة بالهيماتوكسلين كملون مباين. **(c)** مقطع في خلايا عنبية بنكرياسية بالمجهر الالكتروني النافذ. تم حضن المقطع النسيجي بأضداد مضادة لأنزيم الأميلاز وأُستخدم بروتين A المقترن بذرات الذهب الذي يمتلك جاذبية عالية لجزيئات الضد. يشير تموضع ذرات الذهب في الصورة إلى وجود أنزيم الأميلاز. لاحظ توضع ذرات الذهب كنقاط صغيرة جداً سوداء اللون فوق الحبيبات الإفرازية الكثيفة والحبيبات المتطورة (اليسار). يمكن استخدام بروتين A الموسوم للكشف عن الأضداد الأولية نظراً لجاذبيتها العالية وارتباطها النوعي بالغلوبولينات المناعية.

تشوه Distort في النسيج مشكلةً تغيرات أو شذوذات بنيوية تدعى **خدعات** Artifacts. تختلف البنـــى النسيجية المشاهدة بالمجهر قليلاً عن البنـــى النسيجية في الجسم الحي.



الشكل 14.1: خلايا ملونة بالتهجين في المكان. مقطع نسيجي في ثألول تناسلي فيه العديد من الخلايا الظهارية الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي البشري (HPV) الذي يسبب تكاثراً حميداً للخلايا. تم حضن المقطع النسيجي بمحلول يحتوي مسبار DNA موسوم بالديغوكسيغينين digoxygenin لـ DNA الفيروس الورمي الحليمي (HPV). يتم إظهار مسبار DNA الموسوم بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية بأضداد موسومة بالبيروكسيداز ضد الديغوكسيغينين. يشير اللون البنـــي إلى الخلايا الحاوية على الفيروس الورمي الحليمي. تكبير 400. H&E ملون مباين

إحدى هذه التشوهات الانكماش الجزئي للخلايا أو للمناطق النسيجية الذي ينجم عن التثبيت بالإيثانول أو الحرارة المستخدمة في عملية إدماج البرافين. يؤدي الانكماش إلى ظهور فراغات مصطنعة (زائفة) بين الخلايا ومكونات النسيج الأخرى. يعتبر فقدان الجزيئات كالشحوم والغليكوجين والمواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض نتيجة التثبيت أو المحاليل المستخدمة في عمليتـــي التجفيف والترويق مصدر آخر لتشكل فراغات مصطنعة. إضافة لذلك تبدو التصدعات الطفيفة في المقاطع النسيجية كفراغات كبيرة في الأنسجة.



الشكل 1-15: تفسير البنـــى ثلاثية الأبعاد في المقاطع النسيجية ثنائية الأبعاد: تبدو البنـــى ثلاثية الأبعاد في المقاطع النسيجية الرقيقة ثنائية الأبعاد. **(a)** ينتج عن إجراء مقاطع في أنبوب أجوف منتفخ دوائر صغيرة وكبيرة بينما ينتج عن المقاطع المائلة في المناطق المنحنية (المقوسة) من الأنبوب أشكال بيضاوية لها أبعاد مختلفة. **(b)** ينتج عن مقطع عرضي في أنبوب شديد الالتفاف العديد من مقاطع دائرية أو بيضاوية الشكل صغيرة منفصلة. في البداية من الصعب تخيل أن هذه المقاطع تمثل أنبوباً ملتفاً ولكن من الأهمية بمكان تطوير مهارات تفسير وفهم المحضرات النسيجية. **(c)** تمثل البنـــى الدائرية في المقاطع النسيجية أجزاء من كرات أو اسطوانات. يساعد إجراء مقاطع نسيجية إضافية أو البنـــى المجاورة المشاهدة في إعطاء صورة أكثر وضوحاً عن طبيعة النسيج.

تُشاهد خدعات نسيجية أخرى في المقاطع النسيجية منها التجاعيد (تسبب التباس مع البنـــى الخيطية كالشعيرات الدموية) والترسبات اللونية (تسبب التباس مع البنـــى الخلوية كالحبيبات الهيولية). يجب على الطلاب

الحذر من وجود هذه الأشياء المصطنعة ولديهم المقدرة للتعرف عليها.

من النقاط التـــي يجب تذكرها في دراسة المقاطع النسيجية بالمجهر الضوئي هي عدم إمكانية تفريق جميع المكونات النسيجية في شريحة نسيجية واحدة ملونة بطريقة واحدة. لذا من الضروري فحص مقاطع نسيجية عديدة ملونة بطرائق مختلفة لمعرفة بنية وتركيب النسيج بشكل كامل. من ناحية أخرى يسمح المجهر الإلكترونـــي النافذ بمشاهدة الخلايا وجميع العضيات والمشتملات محاطة بمكونات المطرق خارج الخلوي.

أخيراً من النقاط التـــي يجب تذكرها عند تقطيع نسيج ذي حجم ثلاثي إلى مقاطع رقيقة تبدو المقاطع بالمجهر ذات بعديـــن فقط الطول والعرض. لذا يجب على الشخص عند فحص أي مقطع نسيجي أن يضع نصب عينيه بأن هناك شيئاً ما مفقود أمام أو خلف المقطع النسيجي نظراً لأن العديد من البنـــى النسيجية أسمك من المقطع النسيجي. تبدو البنـــى الدائرية المرئية كمقاطع عرضية لكرات أو اسطوانات أو أنابيب تظهر بشكل حلقات (الشكل 1-15). كما أن البنـــى النسيجية تظهر باتجاهات مختلفة لذا يختلف شكل الأبعاد الثنائية حسب مستوى القطع. يبدو الأنبوب الملفف بالمجهر كعدة بنـــى دائرية.

يجب التذكر أيضاً بأن التراكيب النسيجية تقطع بشكل عشوائي لذا لابد من دراسة مقاطع نسيجية في مستويات مختلفة لفهم البنية الهندسية لعضو ما. تسمح دراسة سلسلة من المقاطع النسيجية وإعادة بنائها في صور ثلاثية الأبعاد بفهم بنية العضو المعقدة أو الكائن الحي بشكل أفضل.

2 The Cytoplasm الهيولى

التمايز الخلوي	الجسيمات الحالة (يحلول)
العضيات الهيولية	الجسيمات الحالة للبروتينات
الغشاء الهيولى	الجسيمات البيروكسيدية أو الأجسام المجهرية
المتقدرات	**الهيكل الخلوي**
الجسيمات الريبية	النبيبات الدقيقة (أنيبيبات)
الشبكة الهيولية الداخلية	الخيوط الدقيقة (خيوط الأكتين)
جهاز غولجي	الخيوط المتوسطة (الوسيطة)
الحبيبات أو الحويصلات الإفرازية	**المشتملات (المتضمنات)**

إن جميع الأنسجة المكونة لأعضاء الكائنات الحية متعددة الخلايا مركبة من خلايا ومادة خارج خلوية. الخلايا هي الوحدات الوظيفية والبنيوية الأساسية في جميع الأنسجة وهي أصغر الأجزاء الحية في الجسم. إن الخلايا الحيوانية هي **خلايا حقيقات النواة** Eukaryotic تحتوي على نواة مميزة مغلفة بغلاف نووي محاطة بهيولى فيها العديد من العضيات الغشائية المتنوعة. بالمقابل تحتوي خلايا بدائيات النواة Prokaryotic الصغيرة النموذجية كالجراثيم على جدار خلوي حول الغشاء الهيولي و تخلو من البنى الغشائية والغلاف النووي الذي يحيط بالمادة الوراثية (DNA). تصبح الخلايا الحيوانية المختلفة خلايا متخصصة بتجمع عضيات معينة وتطوير نشاطات خلوية نوعية، وعادة ما يحدث هذا في جميع الخلايا الحيوانية إلى حد ما.

التمايز الخلوي Cell Differentiation

يحتوي جسم الإنسان على نحو 200 نوع من الخلايا المختلفة، تنشأ جميعها من اللاقحة Zygote، وهي خلية مفردة ناتجة عن إخصاب البويضة بالنطفة. تشكل الانقسامات الخلوية الأولية في اللاقحة خلايا تدعى **القسيمات الأرومية** Blastomeres تعطي جميع أنواع النسج في البالغين كجزء من **الكتلة الخلوية الداخلية** Inner cell mass. يطلق على استزراع مثل هذه الخلايا **الخلايا الجذعية الجنينية** Embryonic Stem Cells ويطلق على عملية تخصص هذه الخلايا **التمايز الخلوي** Cell Differentiation، حيث تقوم بتصنيع بروتينات نوعية وتُغير شكلها وتصبح متخصصة جداً للقيام بوظائف نوعية. فعلى سبيل المثال، تتطاول سلائف الخلايا العضلية لتشكل خلايا تشبه الليف تقوم بتصنيع وتكديس مجموعات كبيرة من الأكتين والميوزين مشكلةً خلايا متخصصة تقوم بتحويل الطاقة الكيميائية إلى قوة تقلصية.

يوضح الجدول 2-1 الوظائف الخلوية التـي تقوم بها الخلايا المتخصصة في الجسم. من الأهمية بمكان معرفة أن الوظائف المذكورة في الجدول قد تقوم بها معظم الخلايا في الجسم وغالباً ما تتوسع مقدرة الخلايا المتخصصة على القيام بوظيفة أو أكثر في أثناء تمايزها.

تبدي خلايا الجسم صفات وسلوكيات متنوعة في ظروف وأماكن مختلفة لكون خلايا الجسم تخضع لأوساط مختلفة تحت ظروف طبيعية ومرضية. على سبيل المثال، يتغير

استقلاب البلاعم والعدلات (كلاهما خلايا دفاعية بلعمية) من الأكسدة الاستقلابية إلى تحلل السكر في البيئة الالتهابية الخالية من الأوكسجين. تتفاعل الخلايا التــي تبدو متشابهه بنيوياً بطرائق مختلفة نظراً لكونها تحتوي على أنواع مختلفة من المستقبلات لجزئيات إشارية كالهرمونات وجزئيات المطرق خارج الخلوي الكبيرة. على سبيل المثال، الأرومات الليفية في الثدي والعضلات الملساء الرحمية حساسة بشكل استثنائي للهرمونات الجنسية الأنثوية بينما معظم الأرومات الليفية والعضلات الملساء في أماكن أخرى في الجسم غير حساسة.

الجدول 2-1: الوظائف الخلوية في بعض الخلايا المتخصصة.

الوظيفة	الخلايا المتخصصة
الحركة	الخلايا العضلية والخلايا التقلصية الأخرى
تشكيل ارتباطات سادة والتصاقية بين الخلايا	الخلايا الظهارية
تصنيع وإفراز مكونات المطرق خارج الخلوي	الأرومات الليفية خلايا العظم والغضروف
تحويل المنبهات الفيزيائية والكيميائية إلى دفعات عصبية	الخلايا الحسية والعصبونات
تصنيع وإفراز الأنزيمات	خلايا الغدد الهضمية
تصنيع وإفراز المواد المخاطية	خلايا الغدد المخاطية
تصنيع وإفراز الستيروئيدات	بعض خلايا القشرة في الكظر والخصي والمبايض
نقل الشوارد	خلايا الكلية وقنوات الغدد اللعابية
هضم داخل خلوي	البلاعم وبعض الكريات البيضاء
تخزين الشحوم	الخلايا الشحمية
امتصاص المواد المستقلبة	خلايا بطانة الأمعاء

العضيات الهيولية Cytoplasmic Organelles

تتكون الخلية من جزأين رئيسين: **هيولى** Cytoplasm **ونواة** Nucleus. لا يمكن رؤية وتمييز المكونات الهيولية في المقاطع النسيجية المصبوغة بملون (H&E) إلا أن النواة تبدو داكنة زرقاء اللون أو سوداء.

الغشاء الهيولي أو الخلوي (بلازمي) Plasma Membrane أو Plasmalemma هو الجزء الخارجي من الخلية يفصل الهيولى عن الوسط خارج الخلوي. على الرغم من أن الغشاء الهيولي يشكل الحدود الخارجية للخلية، هناك تواصل بين الداخل الخلوي والجزئيات الكبيرة خارج الخلوية. يحتوي الغشاء الهيولي على بروتينات تدعى **إنتيغرينات** Integrins ترتبط مع خيوط الهيكل الخلوي الهيولية والمكونات خارج الخلوية. يتم من خلال هذه الارتباطات تبادل ثابت للمؤثرات في كلا الاتجاهين أي بين المطرق خارج الخلوي والهيولى. تتكون الهيولى من مكون سائلي أو **عصارة خلوية** Cytosol تحتوي على بنــى استقلابية نشيطة تدعى **العضيات** Organelles، قد تكون هذه العضيات غشائية (كالمتقدرات) أو غير غشائية مكونة من معقدات بروتينية (الجسيمات الريبية والجسيمات المفككة للبروتينات)، مكونات **الهيكل الخلوي** Cytoskeleton تشرف على حركة وشكل خلايا حقيقيات النواة، **ومشتملات** Inclusions (متضمنات) بنــى هيولية صغيرة أخرى تمثل عموماً ترسبات سكرية ودهنية وأصبغة.

تحتوي **العصارة الخلوية** على المئات من الأنزيمات، كأنزيمات تحلل السكر التــي تنتج القوالب البنائية للجزيئات الكبيرة وتفكك الجزيئات الصغيرة لتحرير الطاقة. تحدث في العصارة الخلوية جميع العمليات المسؤولة عن تصنيع البروتين في الجسيمات الريبية (RNA ناقل وRNA رسول والأنزيمات وعوامل أخرى). كما ينتشر الأوكسجين وثانــي أوكسيد الكربون والشوارد الكهرلية والمواد ذات الوزن الجزئي المنخفض والمواد الاستقلابية والفضلات... الخ بشكل حر أو بشكل مرتبط مع البروتينات الداخلة والخارجة من العضيات التــي تستخدمها أو تنتجها.

الغشاء الهيولي Plasma Membrane

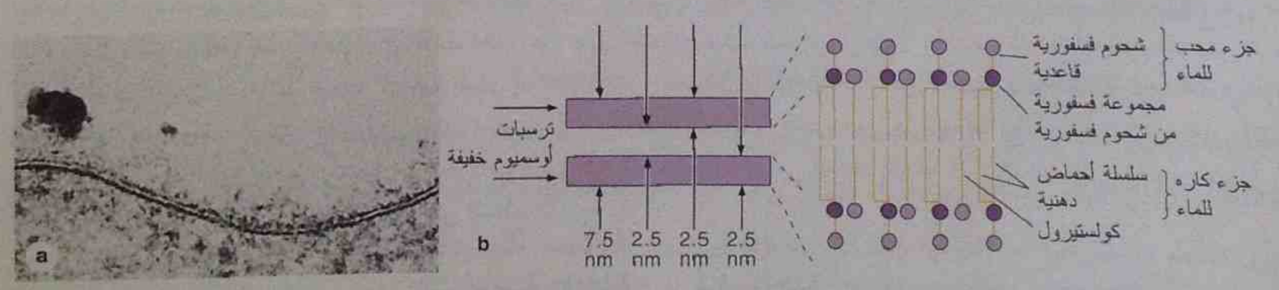
تُغلف كافة خلايا حقيقيات النواة بغشاء مكون من شحوم فوسفورية وكوليسترول وبروتينات وسلاسل قليلة السكاريد مرتبطة بروابط تساهمية مع جزئيات الشحوم الفوسفورية والبروتينات. تتمثل وظيفة الغشاء الخلوي أو الغشاء الهيولي كحاجز انتقائي ينظم عبور المواد من وإلى الخلية ويسهل أيضاً نقل الجزئيات. تتمثل إحدى أدوار

الغشاء الهيولي المهمة في المحافظة على وسط داخل خلوي ثابت يختلف عن السائل خارج الخلوي. تقوم الأغشية الهيولية بعدة وظائف تنظيمية وتميزية نوعية تلعب دوراً في تفاعلات الخلية مع الوسط المحيط بها.

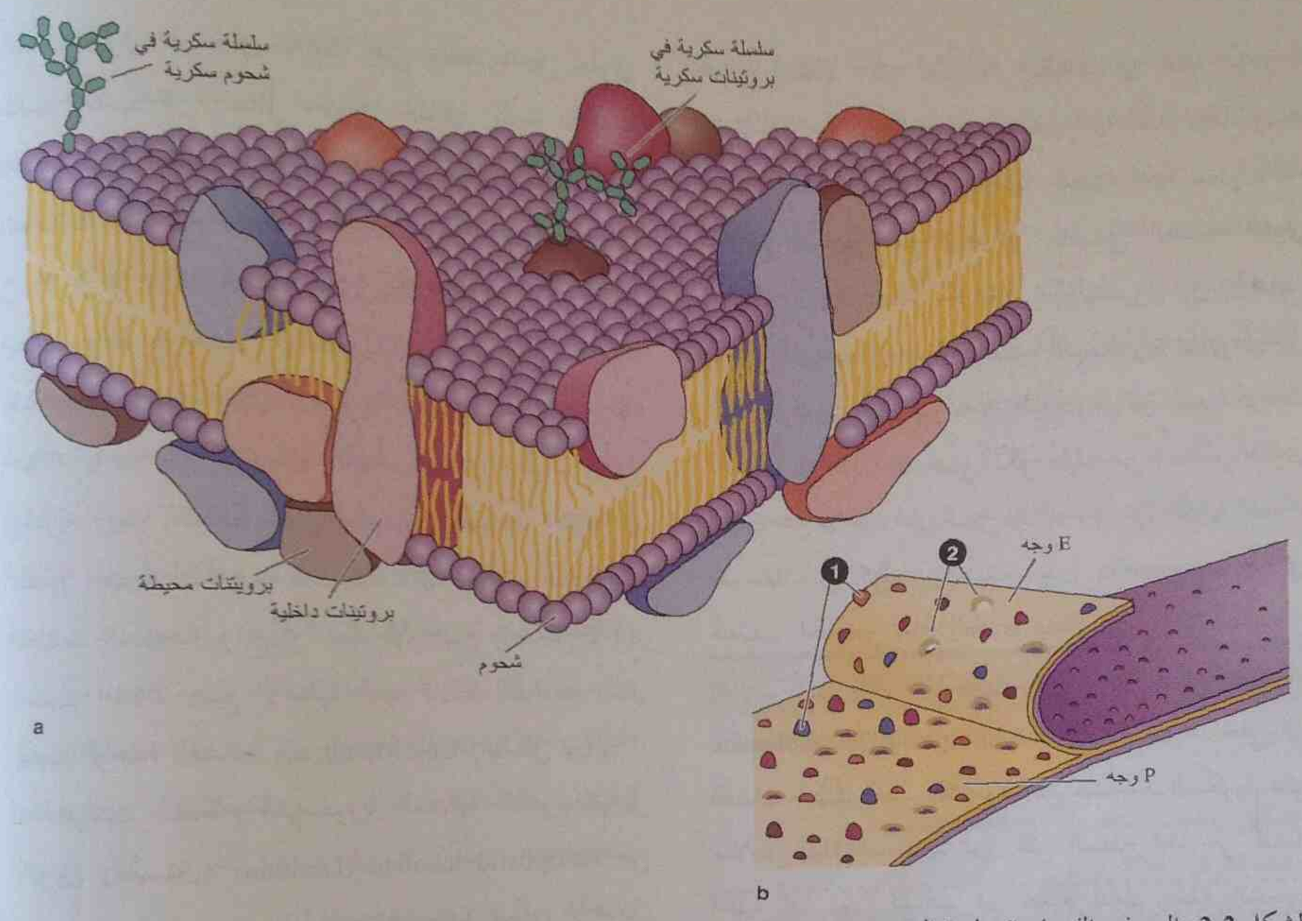
تتراوح سماكة الغشاء الهيولي (7.5-10) نانوميتر لهذا يظهر بوضوح بالمجهر الإلكتروني فقط. يمكن أحياناً مشاهدة خط بين الخلايا المتجاورة بالمجهر الضوئي ينتج عنه سماكة ناجمة عن بروتينات الغشاء الخلوي والمواد خارج الخلوية. يبدو الغشاء الهيولي وأغشية العضيات الخلوية في الصور المجهرية الالكترونية ذات بنية ثلاثية الصفائح عند تثبيت العينات النسيجية برابع أوكسيد الأوسميوم (الشكل 2-1). بسبب امتلاك جميع الأغشية البنية ثلاثية الطبقات يطلق عليها **الوحدة الغشائية** Unit Membrane (الشكل 2-1).

تتركب الشحوم الفوسفورية الغشائية كالفوسفاتيديل كولين (الليسثين) Phosphatidylcholine (Lecithin) من سلسلتين طويلتين غير قطبيتين (غير محبة للماء) لأحماض دهنية مرتبطة برأس مجموعة قطبية مشحونة (محبة للماء). يتوافر الكوليسترول أيضاً وغالباً بنسبة 1:1 مع الشحوم الفوسفورية في الأغشية البلازمية. تعد الشحوم الفوسفورية ضمن الغشاء أكثر ثباتاً إذا انتظمت في طبقة مزدوجة وسلاسلها من الأحماض الدهنية غير المحبة للماء باتجاه وسط الغشاء بعيداً عن الماء ورؤوسها القطبية المحبة للماء باتجاه الخارج لتتواصل مع الماء في جانبي الغشاء الخلوي (الشكل 2-1). تنغمس جزئيات الكوليسترول بين الأحماض الدهنية المتراصة في طبقة الشحوم الفوسفورية مما يؤدي إلى تقيد حركتها وتغير سيولية (سائلية) وحركة جميع مكونات الغشاء. التركيب الشحمي لكل طبقة من الغشاء الخلوي مختلف عن الأخر. على سبيل المثال، يكثر في الكرية الحمراء الفوسفاتيديل كولين والسنفنغوميلين Sphingomyelin في النصف الخارجي من الغشاء بينما يتركز الفوسفاتيديل إيثانول أمين والفوسفاتيديل سيرين phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine في النصف الداخلي من الغشاء. تمتلك بعض الشحوم مثل الشحوم السكرية على سلاسل قليلة السكاريد تبرز على السطح الخارجي لغشاء الخلية لذا فهي تساهم في انعدام تناظر طبقة الشحوم (الشكل 2-a2 و2-3).

تعد البروتينات المكون الجزيئي الأساسي في الأغشية الخلويـة وتشكل ما نسبته 50% من وزن الغشاء الخلوي.

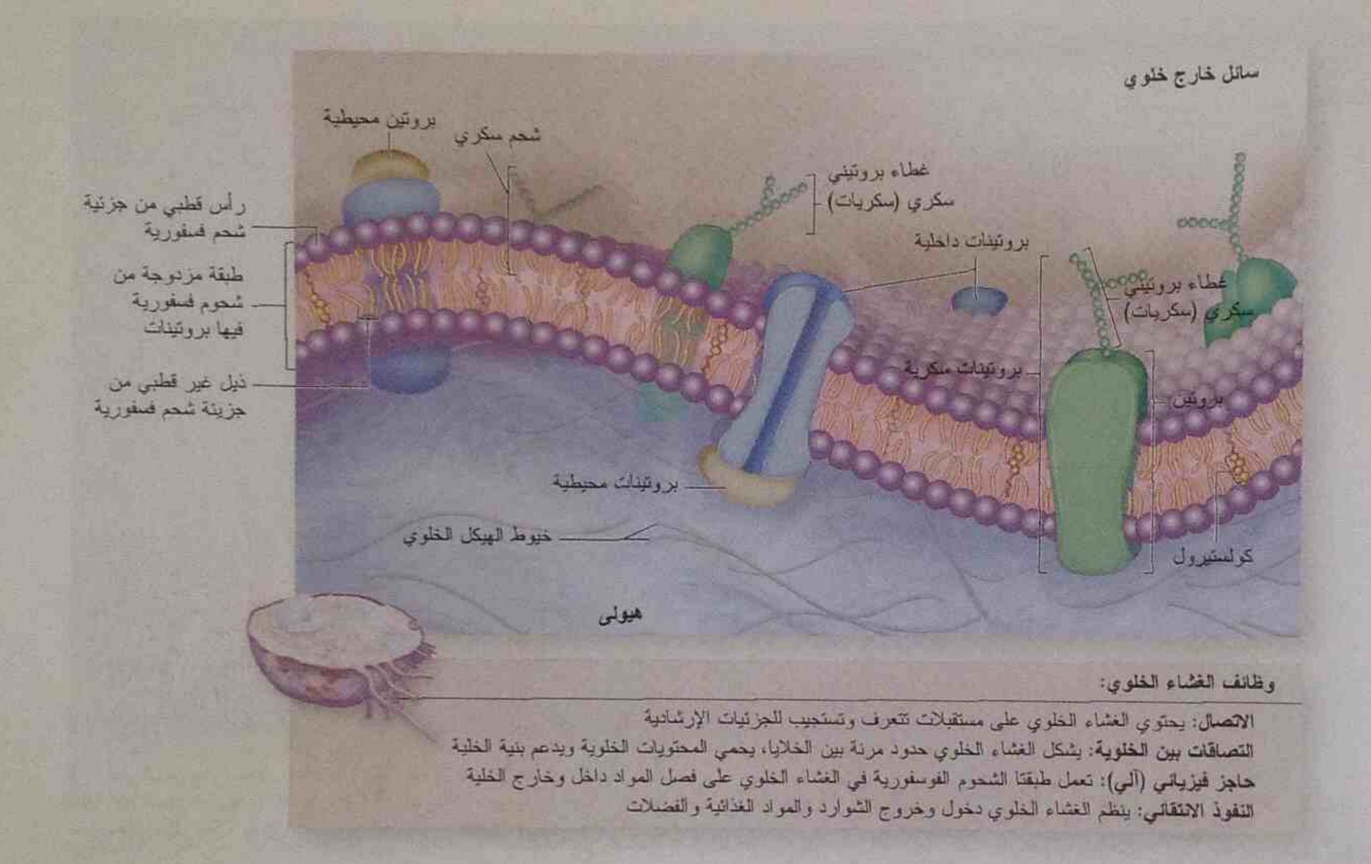


الشكل 2-1: بنية الغشاء. (a) صورة مجهرية بالمجهر الإلكتروني النافذ لسطح خلية يبين طبقات الوحدة الغشائية الثلاث. لاحظ خطين داكنين يحيطان بشريط شفاف. تمثل طبقات الوحدة الغشائية الثلاث ترسب خفيف للأوسميوم في مجموعات الفوسفور المحبة للماء الموجودة على جانبي السطح الداخلي لطبقتي الأحماض الدهنية (خطين داكنين) وعدم ترسب الأوسميوم على الأحماض الدهنية (شريط شفاف). تمثل المادة الزغبية على السطح الخارجي للغشاء الخلوي غطاء بروتيني سكري glycocalyx (**الكنان السكري**) المكون من سكاريدات مرتبطة بشحوم فوسفورية وبروتينات. تلعب مكونات الغطاء دوراً في تعرّف الخلايا على بعضها بعضاً في العديد من العمليات البيولوجية ودوراً في امتزاز (تكثف) وامتصاص العديد من الجزيئات. تكبير 100,000. (b) رسم تخطيطي يُوضح طبقات الوحدة الغشائية الثلاث الرقيقة (على اليسار) والتنظيم الجزئي (على اليمين) لطبقتي الشحوم في غشاء الخلية. تمثل الشرائط المظللة على اليسار طبقتين داكنتين بالمجهر الإلكتروني النافذ، نتيجة ترسب الأوسميوم في الأجزاء المحبة للماء من جزيئات الشحوم الفوسفورية. يُظهر الجانب الأيمن من الرسم التخطيطي اتجاه الشحوم الفوسفورية المشكلة لطبقتي الأغشية البيولوجية. تتقابل **الرؤوس القطبية الأليفة للماء** Hydrophilic polar heads في الشحوم الفوسفورية باتجاه سطح كل غشاء وعلى اتصال مباشر مع الماء. تتوافر **سلاسل الأحماض الدهنية غير القطبية** Hydrophobic nonpolar fatty acids للشحوم الفوسفورية منغمسة في الوسط بعيدةً عن الماء. تنتشر جزيئات الكوليسترول في طبقتي الشحوم وتؤثر في سيولية وتراص سلاسل الأحماض الدهنية.



الشكل 2-2: النموذج الفسيفسائي لبنية الغشاء. **(a)** يؤكد النموذج الفسيفسائي بأن غشاء الخلية مكون من طبقتـي شحوم فوسفورية تحتوي على بروتينات داخلية أو مرتبطة بالسطح الهيولي (**بروتينات محيطية**) والعديد من هذه البروتينات تتحرك في الطور السائلي. تنغرس (تنغمس) **البروتينات الداخلية** بشكل راسخ في طبقات الشحم. تجتاز بعض البروتينات كامل طبقتـي الشحوم وتدعى **البروتينات العابرة للغشاء**. تتفاعل الأحماض الأمينية الكارهة للماء في البروتينات الداخلية مع الأجزاء الكارهة للماء للأحماض الدهنية للغشاء. قد تحتوي البروتينات والشحوم على سلاسل قليلة السكاريد تبرز خارج الغشاء. غالباً ما تنشطر طبقتا الشحم في أغشية الخلايا عند إجراء تقنية التشميد (الكسر التجميدي) على طول المركز الكاره للماء. **(b)** يحدث انفصال في غشاء الخلية على طول الخط الضعيف المتشكل من ذيول الأحماض الدهنية للشحوم الفوسفورية نظراً لارتباط نصفي الغشاء بتفاعلات ضعيفة غير محبة للماء. إن تقنية الكسر التجميدي بالمجهر الإلكترونـي لتحضير نسخ مطابقة مفيدة جداً في دراسة البنـى الغشائية. معظم الجزيئات البارزة في الغشاء الخلوي هي بروتينات أو تجمعات بروتينية تبقى على ارتباط مع النصف الغشائي المجاور للهيولى (الوجه P أو الوجه الهيولي)، يتوافر القليل من الجزئيات التـي ترتبط مع الجزء الخارجي للغشاء (الوجه E أو الوجه خارج الخلوي) ويقابل كل جزيئة بروتين بارزة (1) على السطح انخفاض على السطح المقابل (2).

تقسم البروتينات إلى مجموعتين: **بروتينات أساسية (داخلية أو ضمنية)** Integral Proteins: منغمسة (منغرسة) في طبقتـي الشحوم **وبروتينات محيطية (خارجية)** Peripheral Proteins مرتبطة بشكل رخو مع إحدى أو كلا السطحين الغشائيين. يمكن استخراج أو الحصول على البروتينات المحيطية المرتبطة بشكل رخو بسهولة باستخدام محاليل ملحية بينما يمكن الحصول على البروتينات الداخلية بطرائق عنيفة مثل استخدام Detergent لتفكيك الشحوم. تخترق بعض البروتينات الداخلية وتعبر الغشاء الهيولي من جانب إلى آخر لمرة واحدة أو أكثر، لذلك تدعى **بروتينات غشائية عابرة لمرة واحدة** One-pass transmembrane أو **بروتينات غشائية عابرة لعدة مرات** (Multi-pass transmembrane) (الشكل 2-3). تتوضع العديد من البروتينات الداخلية والمحيطية التـي تعمل كمكونات لمعقدات أنزيمية كبيرة في بقع أو لطخات خاصة في الغشاء تحتوي على تراكيز عالية من الكوليسترول. تنخفض سائلية الغشاء الهيولي ضمن هذه البقع أو اللطخات الخاصة وتسمى **تجمعات شحمية** Lipid rafts مما يسمح للبروتينات المرتبطة بالبقاء قريبة جداً من بعضها والتفاعل بفعالية أكثر.



الشكل 2-3: البروتينات الغشائية. رسم تخطيطي لبنية الغشاء الخلوي يبين بروتين محيطي كروي الشكل على الوجه الخارجي للغشاء وجزيئتين من بروتينين داخليين غشائيين. تحتوي البروتينات العابرة للغشاء لمرة واحدة على منطقة واحدة كارهة للماء على كامل طول الأحماض الأمينية المغمورة في المنطقة الداخلية لطبقتـي الشحوم لمنح الغشاء أقصى درجات الثبات (الاستقرار). تحتوي البروتينات العابرة للغشاء عدة مرات على العديد من سلاسل الأحماض الأمينية الكارهة للماء مغموسة في طبقتـي الشحوم الفوسفورية وسلاسل نهائية متداخلة محبة للماء، تبرز إما على الوجه الداخلي أو الخارجي للغشاء. تلعب العديد من البروتينات الغشائية العابرة للغشاء عدة مرات دوراً وظيفياً يتمثل بالعمل كمضخات وقنوات للشوارد

تشير دراسات الكسر التجميدي (التشميد) بالمجهر الإلكترونـي إلى انغماس أو انغراس العديد من البروتينات الداخلية جزئياً في طبقتـي شحوم الغشاء الهيولي وتبرز من إحدى السطوح الخارجية أو الداخلية (الشكل 2-2b). تبرز البروتينات الداخلية العابرة للغشاء ذات الحجم الكبير من كلا سطحي الغشاء وتمتد عبر طبقتـي الشحوم. تشكل الأجزاء السكرية البارزة من البروتينات السكرية والشحوم السكرية على السطح الخارجي للغشاء الخلوي المكونات الأساسية لجزئيات نوعية تدعى **المستقبلات** Receptors. تشارك المستقبلات في تفاعلات نوعية مثل التعرُّف والالتصاق الخلوي والاستجابة للهرمونات البروتينية. كما هو الحال بالنسبة للشحوم، يختلف توزع البروتينات الغشائية على سطحي أغشية الخلية. لذا فإن جميع الأغشية في الخلية غير متناظرة.

إن انغراس البروتينات في طبقي الشحوم هو نتيجة تفاعلات كارهه للماء بين الشحوم والأحماض الأمينية اللاقطبية الموجودة في المنطقة الخارجية للبروتينات. بعض البروتينات الغشائية لها القدرة على الحركة داخل مستوى غشاء الخلية بسبب عدم ارتباط هذه البروتينات بشدة في مكانها (الشكل 2-4). خلافاً للشحوم، فإن معظم البروتينات الغشائية مقيدة في انتشارها الجانبـي نظراً لارتباطها مع مكونات الهيكل الخلوي. تمنع الموصلات (الارتباطات) السادة في معظم الخلايا الظهارية الانتشار الجانبـي للبروتينات الداخلية غير الملتصقة وانتشار شحوم الطبقة الخارجية إلى مناطق خاصة أخرى في الغشاء.

تشير صور المجهر الإلكترونـي والمعطيات البيوكيميائية

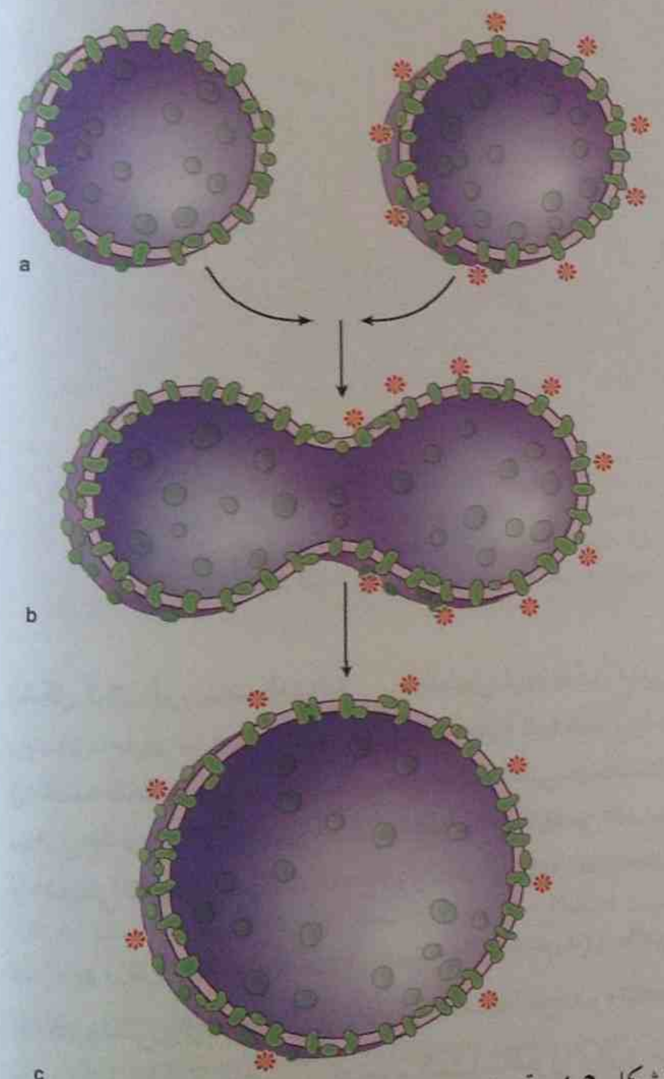
والدراسات الأخرى الترتيب الفسيفسائي لبروتينات الغشاء والطبيعة السائلية لطبقي الشحوم معطية الغشاء **نموذج فسيفسائي سائلي** Fluid Mosaic Model لبنية الغشاء الخلوي (الشكل 2-a2). يتم تركيب البروتينات الغشائية في الشبكة الهيولية الخشنة، ثم يطرأ عليها تعديلات ويكتمل تصنيعها في جهاز غولجي وبعدها تنتقل عبر حويصلات إلى سطح الخلية (الشكل 2-5).

يبدو السطح الخارجي للخلية بالمجهر الإلكتروني كمنطقة زغبية غنية بالسكريات تدعى بالـ Glycocalyx (الشكل 2-1) أو الغطاء البروتيني السكري (الكنان السكري). يتكون هذا الغطاء من سلاسل سكرية مرتبطة ببروتينات غشائية وشحوم وسكريات بروتينية وبروتيوغليكانات. يلعب الغطاء البروتيني السكري دوراً في تَعَرُّف وارتباط الخلية مع الخلايا الأخرى والجزئيات خارج الخلوية. يعد الغشاء الخلوي مكان تبادل المواد بين الخلية والوسط المحيط بها فتنتقل بعض الشوارد كالصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم عبر غشاء الخلية من خلال البروتينات الداخلية. وهذا يشمل: **الانتشار المنفعل** Passive diffusion من خلال القنوات الشاردية أو **النقل الفاعل** Active transport عن طريق مضخات الشوارد باستخدام الطاقة الناتجة عن تحطم ATP.

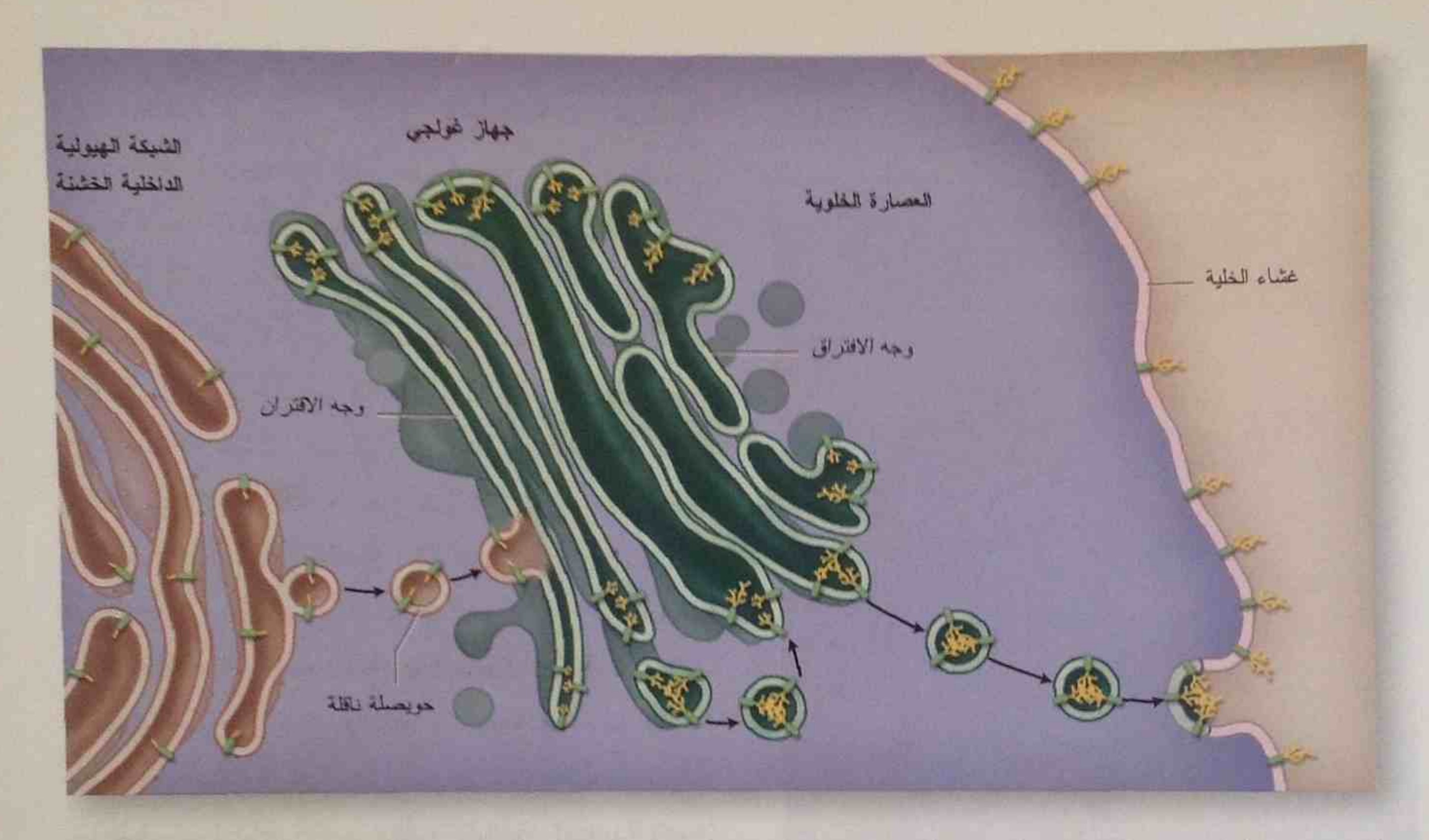
الإدخال الخلوي (الالتقام) Endocytosis

يتم امتصاص أغلب المواد عبر الغشاء الهيولي عن طريق عملية الإدخال الخلوي (الالتقام) Endocytosis. يتضمن الإدخال الخلوي تشكل ثنيات والتحام الأغشية لتشكيل **حويصلات** Vesicles تغلف المواد المنقولة. تُظهر الخلايا ثلاثة نماذج عامة من الالتقام (الشكل 2-6):

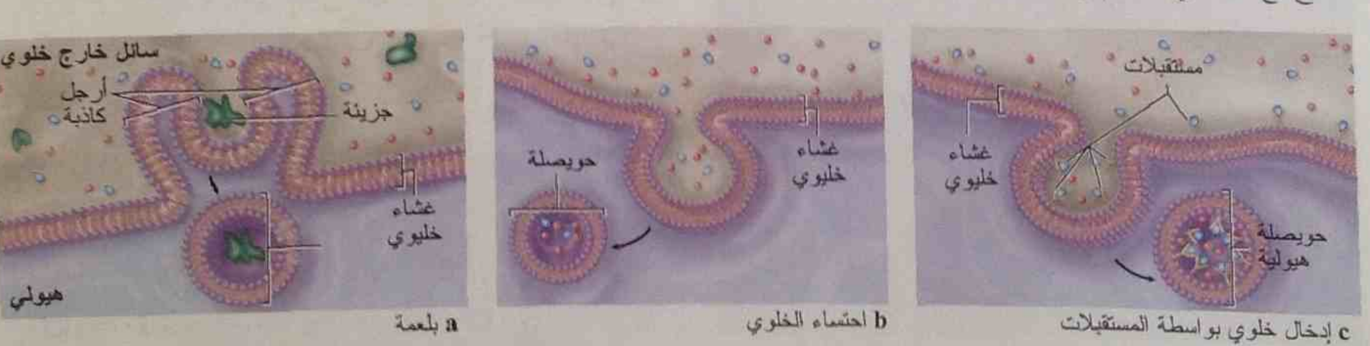
1. **البلعمة** Phagocytosis: تعني كلمة البلعمة حرفياً "أكل الخلية Cell Eating". إن بعض الخلايا كالبلاعم والكريات البيضاء متعددة النواة متخصصة بابتلاع وإزالة المواد الغريبة كالجراثيم والأوالي والفطور والخلايا الميتة ومكونات الوسط خارج الخلوي غير الضرورية. عندما تلتصق جرثومة بسطح خلية عدلة، تمتد من الخلية استطالات هيولية تحيط بكامل الجرثومة وتلتحم بعدها حواف هذه الاستطالات وتُغلف الجرثومة ضمن فجوة داخل الخلية تدعى **الجسيم البلعمي** Phagosome.



الشكل 2-4: تجربة تبين سائلية (سيولية) البروتينات الغشائية. a) وb) يُزرع نموذجان من الخلايا في المزارع الخلوية، تحتوي واحدة منها على بروتينات داخلية عابرة للغشاء موسومة بمادة متألقة في الغشاء الخلوي (اليمنية) والأخرى غير موسومة. يُدمج كلا النموذجين من هذه الخلايا مع بعضها لتشكل خلايا هجينة تحت تأثير فيروس سينداي Sendai. (c) بعد التحام الأغشية الخلوية بدقائق تنتشر البروتينات المتألقة في الخلية الموسومة في كامل سطح الخلايا المهجنة. توفر مثل هذه التجربة معلومات مهمة تؤكد النموذج الفسيفسائي السائلي للغشاء الهيولي. من ناحية أخرى، في العديد من الخلايا تبدي معظم البروتينات الداخلية العابرة للغشاء تحركات جانبية محدودة على طول غشاء الخلية وتُثبت في مكانها بوساطة بروتينات تربطها بالهيكل الخلوي.



الشكل 2-5: تشكل ونضج البروتينات الغشائية. تُصنع البروتينات الغشائية لغشاء الخلية في الشبكة الهيولية الخشنة، ثم تنتقل في حويصلات ناقلة إلى جهاز غولجي، وهو بنية هيولية تحتوي على العديد من الكيسات الغشائية أو الصهاريج الغشائية المسطحة. يتم إضافة سلاسل من قليل السكاريد (إضافة الغليكوزيل) إلى العديد من البروتينات الغشائية بوساطة أنزيمات في الكيسات الغولجية. بعد اكتمال إضافة الغليكوزيل وبعض التعديلات على البروتينات المترجمة، تنفصل البروتينات الغشائية في حويصلات وتغادر جهاز غولجي. تُنقل هذه البروتينات إلى غشاء الخلية وتلتحم به وبعدها تندمج مع طبقتـي الشحم في غشاء الخلية.



الشكل 2-6: ثلاثة نماذج أساسية للإدخال الخلوي. الإدخال الخلوي هو تناول الخلية لمواد من السائل خارج الخلوي من خلال تحركات ديناميكية والتحام غشاء الخلية لتشكيل بنـى غشائية مغلفة تحتوي على المواد المتناولة. تصنف عموماً مثل هذه البنـى الهيولية المتشكلة كحويصلات أو فجوات. (**a**): **البلعمة**: تتضمن امتداد طيات كبيرة من الخلية تدعى الأرجل الكاذبة تغلف جزيئات مثل الجراثيم وتدخلها إلى الخلية على شكل فجوة هيولية أو جسيم بلعمي. (**b**): **الاحتساء الخلوي**: تحدث انخماصات في غشاء الخلية (انخفاضات داخلية) لتشكل حفيرة (وهدة) تحتوي على قطيرة من السائل خارج خلوي. تنفصل الحفيرة داخل الخلية عند التحام طرفي الغشاء الخلوي وتشكل حويصلة هيولية تحتوي على سائل. (**c**) **إدخال خلوي بوساطة المستقبلات**: تتضمن ارتباط نوعي لجزيئات (لجائن) مع بروتينات غشائية تدعى المستقبلات وعندما ترتبط العديد مثل هذه المستقبلات بلجائنها فإنها تتكدس في منطقة واحدة من الغشاء وبعدها تنخمص وتنفصل عن الغشاء مشكلة حويصل أو جسيم داخلي يحتوي على المستقبلات والجزيئات المرتبطة بها.

2. الإدخال الخلوي للسوائل Fluid-Phase Endocytosis:

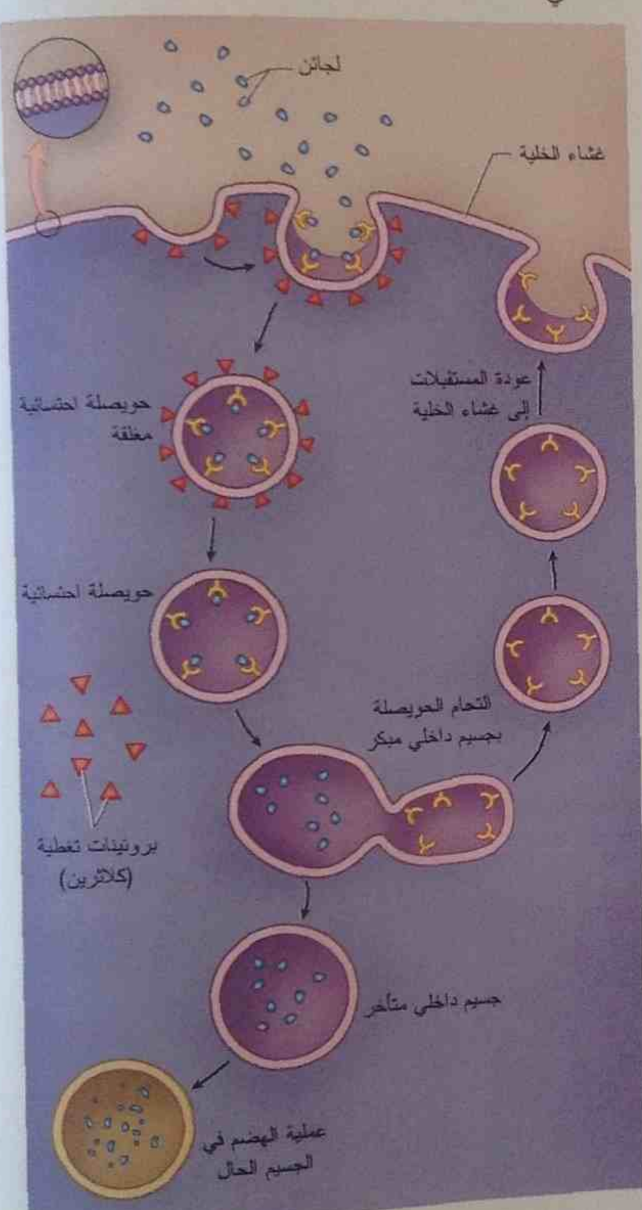
يقصد بالإدخال الخلوي للسوائل "شرب الخلية" cell drinking". بالمقارنة مع آلية البلعمة، تتشكل انخماصات صغيـرة في غشاء الخلية ككميـن لجمع السوائل خارج

الخلوية والمواد الموجودة فيها. تنفصل بعدها هذه الانخماصات إلى داخل الهيولى **كحويصلات احتسائية** Pinocytotic vesicles يبلغ قطرها (80 نانومتر). تلتحم في معظم الخلايا مثل هذه الحويصلات مع الجسيمات الحالة. تكثر الحويصلات الاحتسائية في الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية (الخلايا البطانية)، وتتحرك الحويصلات الاحتسائية إلى السطح المقابل للسطح الذي نشأت منه وتلتحم مع الغشاء الهيولي وتحرر محتوياتها خارج الخلية، لذا فهي تقوم بعملية نقل ضخمة للمواد عبر الخلية وتدعى هذه الظاهرة **العبور الخلوي** Transcytosis.

3. **الإدخال الخلوي (الالتقام) بوساطة المستقبلات** Receptor Mediated Endocytosis: إن مستقبلات العديد من المواد كالبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة والهرمونات البروتينية هي بروتينات داخلية في غشاء الخلية. إن ارتباط اللحين (مادة ارتباطية) Ligand (جزئ شديد الانجذاب للمستقبلات) بمستقبلاته يؤدي إلى تجمع المستقبلات المتناثرة في الغشاء في مناطق خاصة في حفيرات أو وهدات مغطاة Coated Pits. إن الغطاء الكثيف إلكترونياً الموجود على السطح الهيولي للغشاء مكون من العديد من الببتيدات المتعددة أهمها **الكلاثرين** Clathrin. ترتبط جزيئات الكلاثرين في الوهدات المتطورة كارتباط الدواعم في قبة الجيوديسية مشكلة انخماصاً قفصياً في منطقة من غشاء الخلية، تنفصل بعدها الوهدة المغطاة إلى داخل الهيولى مشكلةً حويصلة مغطاة Coated vesicle تحتوي على اللحائن ومستقبلاتها (الشكل 2-7).

تدخل هذه الحويصلات والفجوات المتشكلة إلى الهيولى بسرعة وتلتحم في **حيز الجسيم الداخلي** Endosomal compartment. هذا الحيز هو عبارة عن مجموعة ديناميكية من حويصلات غشائية (الشكل 2-7) ونبيبات متوضعة في الهيولى بالقرب من سطح الخلية (جسيمات داخلية مبكرة Early endosome) أو في عمق الهيولى (جسيمات داخلية متأخرة Late endosome)، بعدها تنفصل جزيئات الكلاثرين عن الحويصلات المغطاة ويعاد استخدامها في غشاء الخلية للمشاركة في تشكل وهدات مغطاة جديدة.

يحتوي غشاء الجسيمات الداخلية على ATP ينشأ من مضخات شوارد الهيدروجين التي تجعل محتويات الجسم الداخلي حامضية.



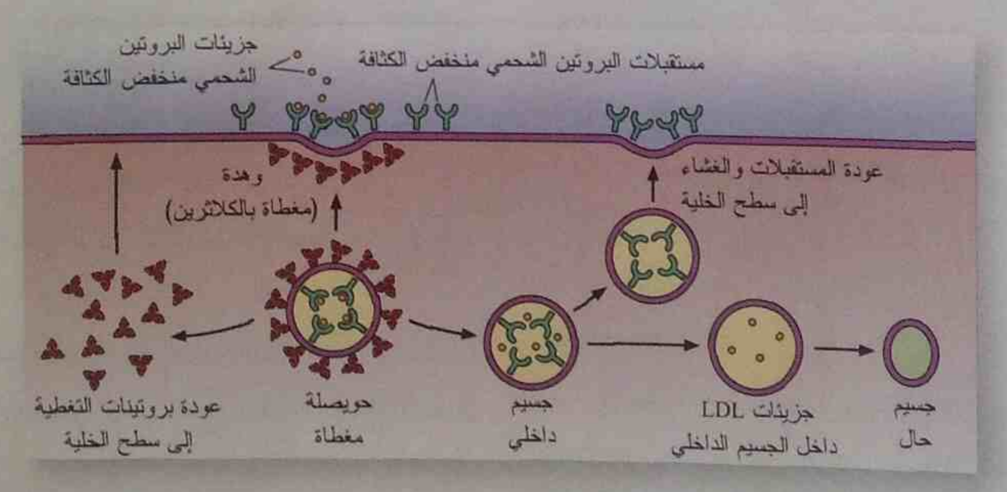
الشكل 2-7: الإدخال الخلوي والمقايضة الغشائية: تدخل اللحائن كالهرمونات وعوامل النمو إلى داخل الخلية عن طريق الإدخال الخلوي بوساطة المستقبلات باستخدام بروتين غشائي محيطي يدعى كلاثرين أو بروتينات أخرى تحفز تشكل انخماص وغطاء موقت حول حويصلات النافذ. بعد انفصال جزيئات التغطية تلتحم الحويصلات مع واحد أو أكثر من حويصلات الجسيمات الداخلية. يمكن الكشف عن هذه الحويصلات المغطاة بالمجهر الإلكتروني. تنفصل اللحائن عن مستقبلاتها وتتحول إلى حويصلات أخرى. تعود الحويصلات الغشائية الحاوية على المستقبلات والخالية من لحائنها لتستخدم مرة أخرى. تلتحم الحويصلات الحاوية على اللحائن الحرة بالجسيمات الحالة. كما ذكر آنفاً يلعب الهيكل الخلوي والبروتينات المشاركة المحركة دوراً في اتجاه حركة الحويصلات.

حالما تلتحم الجسيمات البلعمية والحويصلات الاحتسائية مع الجسيمات الحالة تسلك الجزئيات الخارجة من حيز الجسيم الداخلي أكثر من طريق (الشكل 2-7). تسبب درجة pH الحامضية للجسيمات الداخلية المبكرة إلى فك ارتباط اللجائن عن مستقبلاتها، بعدها تنفصل اللجائن والمستقبلات إلى حويصلين منفصلين. يعاد استخدام المستقبلات المنفصلة عن اللجائن إلى غشاء الخلية، من أمثلة ذلك إعادة استخدام مستقبلات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة عدة مرات. تنتقل اللجائن بعدها إلى الجسيمات الداخلية المتأخرة (الشكل 2-8). من ناحية أخرى قد تعود بعض اللجائن إلى الوسط خارج الخلوي مع مستقبلاتها لاستخدامها مرة أخرى، وكمثال على ذلك البروتين الناقل للحديد ترانسفيرين: تنفصل ذرات الحديد عن البروتين الحامل في درجة pH منخفضة ويعود الترانسفيرين المنفصل مع مستقبلاته إلى سطح الخلية ليعاد استخدامهما مرة أخرى. تلتحم الجسيمات الداخلية المتأخرة مع الجسيمات الحالة لتحطيم محتوياتها.

الإخراج الخلوي أو الإيماس Exocytosis

في أثناء عملية الإخراج الخلوي تلتحم الحويصلة الهيولية المغلفة بغشاء مع الغشاء الهيولي وتحرر محتوياتها في الفراغ خارج الخلوي دون أن تتعرض سلامة الغشاء الهيولي للأذى أو الضرر (الشكل 2-6). يحدث الإخراج الخلوي غالباً للمنتجات المخزنة بشكل خاص في الخلايا الظهارية في المناطق القمية من الخلايا كما في خلايا البنكرياس خارجية الإفراز والغدد اللعابية. إن عملية التحام الأغشية في أثناء الإخراج الخلوي آلية بالغة الانتظام، إذ تشمل تفاعلات بين العديد من البروتينات النوعية في الغشاء. تسبب الزيادة المؤقتة لشوارد الكالسيوم في العصارة الخلوية عملية إخراج خلوي في العديد من الخلايا.

في أثناء الإدخال الخلوي، فإن أجزاء من غشاء الخلية تشكل حويصلات إدخال الخلوي بينما في أثناء الإخراج الخلوي يعود الغشاء إلى سطح الخلية. تدعى حركة الغشاء وإعادة استخدامه **مقايضة غشائية** Membrane Trafficking (الشكل 2-7 و2-8). تحدث عملية مقايضة وفرز مكونات الغشاء تلقائياً في معظم الخلايا وتتجلى أهميتهما ليس فقط في المحافظة على الخلية ولكن في خفض مستويات الشحوم في الدم.



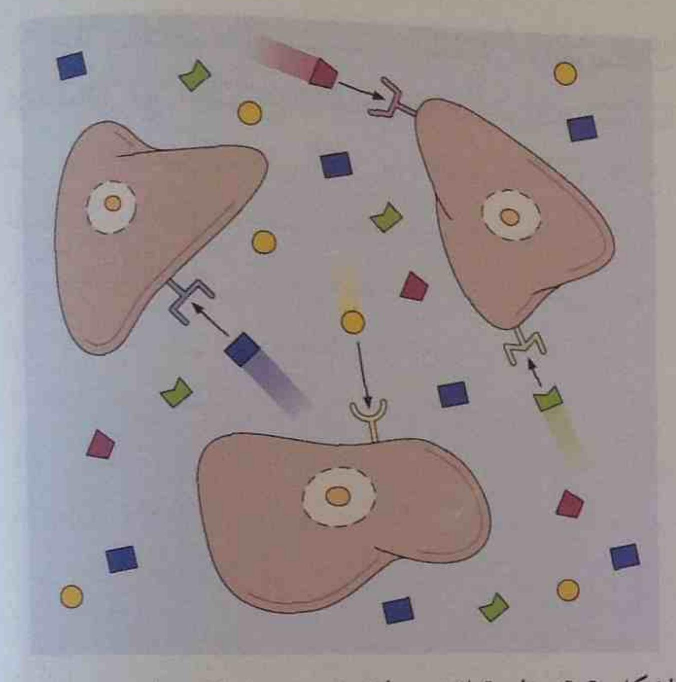
الشكل 2-8: الإدخال الخلوي للبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة. الإدخال الخلوي للبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL) عملية مهمة للمحافظة على تراكيز منخفضة منها في السوائل خارج الخلوية في الجسم وأفضل مثال مدروس لتوضيح الإدخال الخلوي وعملية المقايضة الغشائية. ترتبط البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة الغنية بالكوليسترول بجاذبية عالية بمستقبلاتها النوعية في غشاء الخلية. يحفز هذا الارتباط تشكل حفيرات مغطاة بالكلاثرين وتشكل حويصلات مغطاة. تفقد بعدها الحويصلات غطاءها من بروتينات الكلاثرين وتعود إلى السطح الداخلي لغشاء الخلية. تلتحم الحويصلات غير المغطاة مع الجسيمات الداخلية وتحرر جزئيات LDL من المستقبلات وتتحول بعد ذلك إلى حويصلات منفصلة. تعود المستقبلات إلى سطح الخلية ليعاد استخدامها وتنتقل جزيئات LDL إلى الجسيمات الحالة ليتم هضمها وتحرر مكونات الهضم بعدها لاستخدامها في الخلية.

استقبال وايصال الإشارة signal reception and transduction

تحتاج الخلايا في الكائنات الحية متعددة الخلايا التواصل مع بعضها لتنظيم تطورها في الأنسجة والسيطرة على نموها وانقسامها وتنسيق وظائفها. تتشكل في العديد من الخلايا ارتباطات التصاقية تربط بينها سامحة بتبادل الشوارد والجزئيات الصغيرة. تعبر الإشارات من خلية لأخرى مباشرة دون الانتشار في السائل خارج الخلوي من خلال قنوات تدعى موصلات أو ارتباطات فضوية.

ترتبط الجزئيات الإشارية المنحلة خارج الخلايا بمستقبلات بروتينية متوضعة على خلاياها المستهدفة. يحتوي كل نوع من خلايا الجسم على مجموعة مميزة من مستقبلات بروتينية تُمكنها من الاستجابة لمجموعة متممة من جزئيات إشارية بطريقة نوعية ومبرمجة (الشكل 2-9) وتأخذ هذه الإشارات طرائق مختلفة:

- **إشارة صماوية** Endocrine Signaling: يتم حمل الجزئيات الإشارية (الهرمونات) عن طريق الدم إلى الخلايا المستهدفة في جميع أرجاء الجسم.
- **إشارة نظير صماوية** Paracrine Signaling: نظراً لاستقلاب الوسائط الكيميائية بسرعة فهي تؤثر على الخلايا الموضعية فقط القريبة جداً من مصدر الإشارة.
- **إشارة مشبكية** Synaptic Signaling: وهو نوع خاص من التفاعلات نظيرة الصماوية. تؤثر النواقل العصبية فقط على الخلايا المجاورة من خلال مناطق اتصال خاصة تدعى المشابك.
- **إشارة ذاتية** Autocrine Signaling: ترتبط الإشارات بمستقبــلات على نفس نوع الخلية التــي أنتجت الإشارة.
- **إشارة تجاورية** Juxtacrine Signaling: تتجلى أهميتها في تفاعلات الأنسجة في المراحل الجنينية المبكرة. تبقى الإشارات جزءاً من سطح الخلية وترتبط بمستقبلات سطحية للخلية المستهدفة عند اتصال الخليتين بشكل مباشر.



الشكل 2-9: المستقبلات ولجائنها (موادها الارتباطية). تستجيب الخلايا لإشارات كيميائية خارجية كالهرمونات والبروتينات الشحمية وفقاً لمجموعة المستقبلات التــي تملكها. مثل هذه المستقبلات هي بروتينات وبشكل أدق بروتينات عابرة للغشاء. لاحظ في هذا الرسم التخطيطي ثلاث خلايا تحتوي على مستقبلات مختلفة. يحتوي الوسط خارج الخلوي على العديد من اللجائن (المواد الارتباطية) تتفاعل مع مستقبلاتها النوعية فقط. يحتوي الوسط خارج الخلوي على كميات هائلة من اللجائن (المواد الارتباطية) وتمتلك هذه اللجائن ومستقبلاتها صفات شكلية متممة وانجذاباً عالياً.

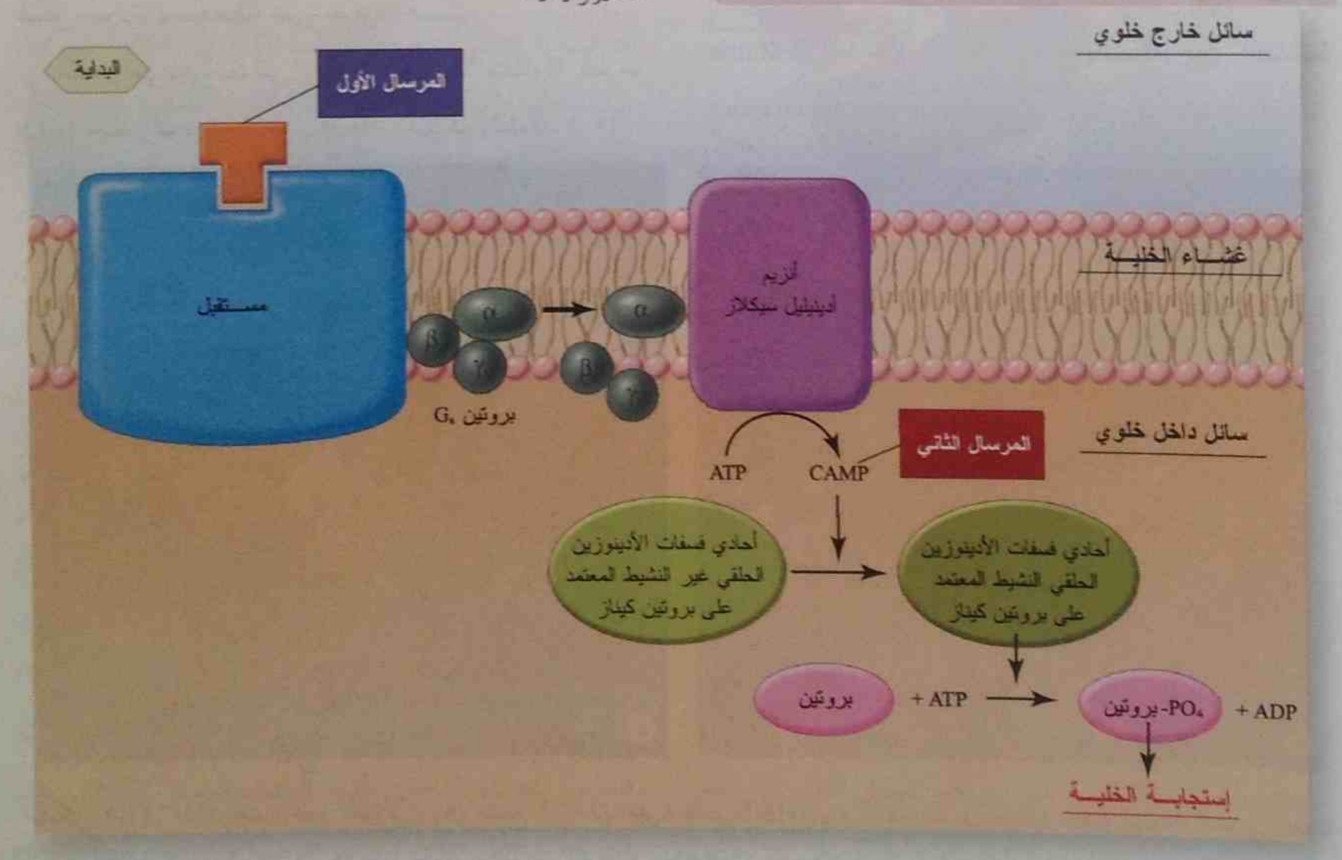
تقوم الجزئيات الإشارية المحبة للماء كمعظم الهرمونات والوسائط الكيميائية الموضعية (الإشارات نظيرة الصماوية) والنواقل العصبية بتنشيط مستقبلات بروتينية على سطح الخلايا المستهدفة. هذه المستقبلات هي بروتينات داخلية عابرة للغشاء تقوم بنقل المعلومات إلى سلسلة من الوسائط داخل الخلوية التــي تُمرر الإشارة (**المرسال الأول** First Messenger) بالكامل إلى مكانها النهائي إما في الهيولى أو النواة في عملية تدعى إيصال الإشارة. تعتبر بروتينات G (G protiens) إحدى أكثر أصناف الوسائط البروتينية دراسةً. ترتبط بروتينات G بنوكليوتيدات الغوانين وتؤثر على وسائط أخرى مرتبطة بالغشاء تدعى المُستَفْعِلات (البروتينات المُستَفْعِلة) تعمل على نشر الإشارة بشكل أفضل إلى الخلية (الشكل 2-10). البروتينات المُستَفْعِلة هي في الغالب أنزيمات أو قنوات شاردية تقوم بتوليد كميات كبيرة من جزيئات صغيرة تدعى **المرسال الثانــي** Second Messenger كالـــ

1,2diacyglycerol (DAG) وأدينوزين أحادي الفوسفات الدوري (cAMP) وإينوزيتول 1,4,5-ثلاثي الفوسفات (IP_3). ينتشر المرسال الثاني ضمن الهيولى ويقوم بتضخيم الإشارة الأولى وإثارة سلسلة من التفاعلات الجزيئية التي تقود إلى تغيرات في تَعَبُّر الجين gene expression أو سلوك الخلية. تختلف الجزيئات الإشارية في إنحلالها بالماء.

التطبيق الطبي

يوجد العديد من الأمراض الناجمة عن خلل في المستقبلات كمرض الدرق الكاذب pseudohypoparathyroidism ونوع من القزامة dwarfism واللذان ينجمان عن مستقبلات غير وظيفية لهرمون مجاورات الدرق وهرمون النمو على التوالي. تفرز الغدد في هاتين الحالتين هرموناتها إلا أن الخلايا المستهدفة لا تستجيب نظراً لعدم احتواءها على مستقبلات طبيعية.

فهناك جزيئات إشارية غير محبة للماء مثل الستيروئيدات الصغيرة وهرمونات الدرق التي ترتبط بشكل معكوس ببروتينات حاملة في البلازما لنقلها إلى أنحاء الجسم. الهرمونات الستيروئيدية هي جزيئات محبة للشحوم تنتشر بشكل فوري من خلال طبقتي شحوم غشاء الخلية المستهدفة. عند تحرر الستيروئيدات من بروتيناتها الحاملة ترتبط مع مستقبلات بروتينية نوعية داخل الخلايا. يؤدي ارتباط العديد من الهرمونات الستيروئيدية بالمستقبل إلى تنشيطه ثم ينتقل المعقد المتشكل إلى النواة ويرتبط بتسلسل نوعي في DNA بجاذبية عالية مما يؤدي إلى زيادة معدل النسخ من الجينات النوعية. تتعَرّف مستقبلات متنوعة من عائلة المستقبلات البروتينية المتجانسة على جميع الهرمونات الستيروئيدية.



الشكل 2-10: بروتينات G وإيصال الإشارة. عندما يرتبط هرمون أو إشارة بمستقبل في غشاء الخلية، يُحدث هذا الهرمون تغيرات في نشاطات الخلية بعد وصول الإشارة. تشمل الخطوة الأولى في إيصال الإشارة إلى المستقبلات: ارتباط غير فعال لبروتينات G بغوانوزين ثنائي الفوسفات (GDP)، وعند تفعيله يتحول GDP إلى غوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP)، يمثل الرسم التخطيطي نسخة مبسطة لنشاط بروتين G. تحدث تغيرات شكلية نتيجة ارتباط المستقبلات بلجائنها (موادها الارتباطية) مما يؤدي إلى تفعيل معقد بروتين G وغوانوزين ثنائي الفوسفات ونتيجة تحول غوانوزين ثنائي الفوسفات إلى غوانوزين ثلاثي الفوسفات تتحرر وحدات ألفا من بروتين G وترتبط مع بروتين داخلي عابر للغشاء مستفعل. تشمل الخطوة الثانية: تفعيل بروتين G وانتشار الإشارة بشكل أوسع بآليات متعددة. تُحول الوحدة ألفا من بروتين G غوانوزين ثلاثي الفوسفات إلى غوانوزين ثنائي الفوسفات بسرعة مما يسمح للببتيد المتعدد الارتباط مرة أخرى بمعقد بروتين G والذي يعاد تفعيله عند ارتباط الهرمون بالمستقبل مرة أخرى.

المتقدرات Mitochondria

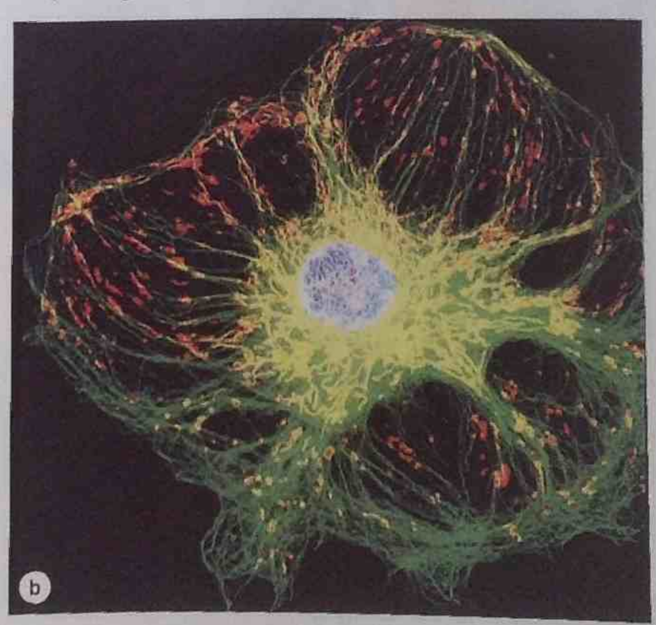
عضيات غشائية تحتوي منظومة أنزيمات متخصصة بالتنفس الهوائي وإنتاج **الأدينوزين ثلاثي الفوسفات** Adenosine Triphosphate (ATP). يحتوي ATP على طاقة مخزنة في روابط الفوسفورعالية الطاقة، تُستخدم في معظم النشاطات الخلوية التـي تتطلب الطاقة. يتحول الغلوكوز في الهيولى بعملية تحلل سكر لاهوائي إلى بيروفات Pyruvate محرراً بعض الطاقة. يحتجز ما تبقى من الطاقة لحين دخول البيروفات إلى المتقدرات وتأكسدها إلى CO_2 وماء. تُنتج الأنزيمات المتقدرية ATP أكثر بـ 15 ضعف مما تُنتجه عملية تحلل السكر لوحدها. لا تختزن جميع الطاقة المتحررة من المتقدرات على شكل ATP ولكن يتبدد بعضها على شكل حرارة للمحافظة على حرارة الجسم.

المتقدرات هي بنـى عادة ما تكون متطاولة قطرها 0.5-1 ميكرون وطولها عشر أضعاف قطرها (الشكل 2-11).

المتقدرات هي عضيات شديدة التكيف يتغير شكلها بسرعة، فتلتحم مع بعضها وتنقسم وتتحرك ضمن الهيولى على طول النبيبات الدقيقة. يرتبط عدد المتقدرات باحتياجات الخلية للطاقة، فالخلايا ذات الاستقلاب عالي الطاقة (مثل العضلة القلبية وبعض نبيبات الكلية) غنية جداً بالمتقدرات بينما الخلايا ذات الاستقلاب منخفض الطاقة تحتوي على القليل من المتقدرات. وعادة ما تتجمع المتقدرات في المناطق الهيولية التـي تُستخدم فيها الطاقة بشكل كثيف.

المتقدرات غالباً ما تكون كبيرة بشكل كافٍ لرؤيتها بالمجهر الضوئي وتبدو كعضيات عديدة مفصولة عن بعضها بعضاً وذات تلون أيوزينـي. تبدو المتقدرة بالمجهر الإلكترونـي النافذ محتوية على غشائين منفصلين ومختلفين تماماً يشكلان حجرتين: تدعى الداخلية منها **المطرق** Matrix والخارجية ضيقة تدعى **بالمسافة بين الغشائية** Intermembrane space (الشكل 2-12). تـحتوي أغشية





الشكل 2-11: المتقدرات بالمجهر الضوئي. (a) مقطع في خلايا ملونة بالـ H&E، تبدو المتقدرات في الخلايا المبطنة للمعدة كبنـى متعددة أيوزينية التلون في أرجاء الهيولى. عادة ما تكون المتقدرات دائرية أو متطاولة الشكل وبأعداد كبيرة في المناطق الهيولية التـي تتطلب طاقة أكثر وخاصة قرب غشاء الخلية في الخلايا النشيطة في النقل. لاحظ وضوح النوى في هذه الخلايا. **(b)** يمكن مشاهدة جميع المتقدرات في خلايا المزارع النسيجية كما هو مبين في هذا الشكل، تبدو المتقدرات في الخلايا البطانية الوعائية المزروعة كبنـى متطاولة (ملونة بالأصفر أو البرتقالي) ضمن مجموعات متوازية على طول النبيبات الدقيقة. تشير دراسات المجهر الإلكترونـي والمقاطع النسيجية المبينة هنا إلى الشكل النموذجي المتطاول للمتقدرات وأن شكلها قابل للتغير والتنوع. تم استخدام ملون متقدرنـي في خلايا بطانية مزروعة بحضن الخلايا الحية بمركبات متألقة نوعية تم احتجازها بشكل نوعي في المتقدرات وبعدها تم تثبيت الخلايا وإجراء تقنية المناعة الكيميائية النسيجية للنبيبات الدقيقة. تتلون النبيبات الدقيقة بالأخضر والمتقدرات باللون الأصفر أو البرتقالي بناءً على ارتباطها بالنبيبات الدقيقة نواة الخلية بالأزرق بملون DAPI المتألق.

المتقدرات على عدد كبير من الجزيئات البروتينية لها سائلية (سيولية) منخفضة مقارنة مع الأغشية الأخرى في الخلية. يشبه **الغشاء الخارجي** Outer membrane المنخل (المصفاة)، ويحتوي على العديد من البروتينات الداخلية العابرة للغشاء تدعى **بورينات** Porins التـــي تشكل قنوات تعبر من خلالها جزئيات ذات وزن جزيئي (<5000 دالتون) من الهيولى إلى المسافة بين الغشائية.

تصنيع الطاقة: ينتج ATP بوساطة التنفس الخلوي لتزويد الخلية بمتطلبات الطاقة، يطلق على المتقدرات مصانع الطاقة في الخلية

الشكل 2-12: المتقدرات. رسم تخطيطي وصورة بالمجهر الإلكترونـــي تبين غشائي ومطرق المتقدرة. **الغشاء الخارجي** أملس بينما يحتوي **الغشاء الداخلي** (مبين في اليسار) على طيات عديدة حادة تدعى **الأعراف** تقوم بزيادة مساحة السطح بشكل كبير. تحتوي متقدرات الخلايا النشيطة على العديد من الأعراف. السطح الداخلي للغشاء الداخلي الملامس للمطرق مرصع بالعديد من مركبات بروتينية معقدة تشبه وحدات كروية على سويقات قصيرة. تحتوي الوحدات الكروية على معقدات ATP سينثاز الذي يولد أغلب ATP الخلية.

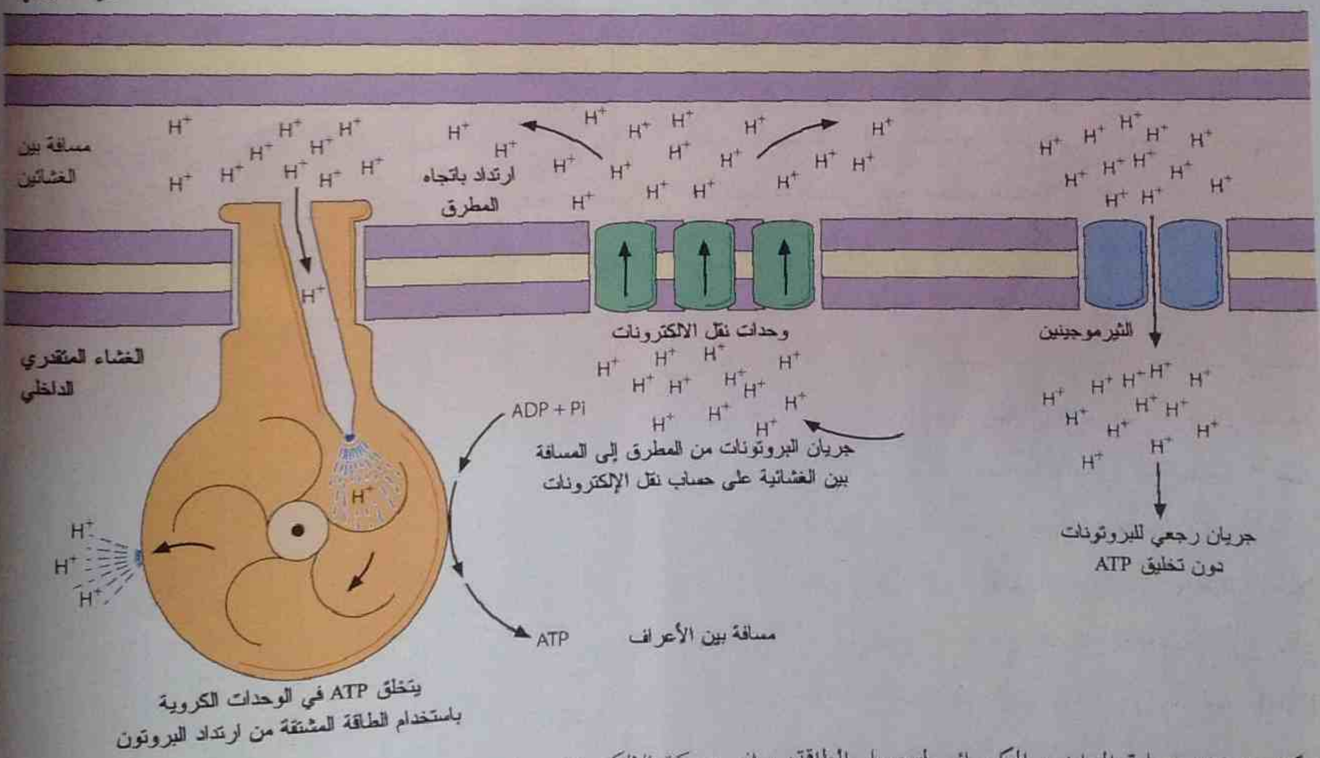
يشكل **الغشاء الداخلي** Inner membrane طيات تشكل بدورها سلسلة من الانطواءات الطويلة تدعى **أعراف** Cristae تبرز في حجرة المطرق. تعمل الأعراف على زيادة مساحة سطح الغشاء (الشكل 2-12). يرتبط عدد الأعراف في المتقدرات مع احتياطات الخلية للطاقة.

تحتوي الطبقة الشحمية المزدوجة للغشاء الداخلي على ليبيدات فوسفورية غير عادية شديدة النفوذية للشوارد (الشكل 2-13). تشمل البروتينات الداخلية العديد من البروتينات الناقلة التـــي تجعل الغشاء الداخلي إنتقائياً ونفوذاً للجزئيات الضرورية لأنزيمات المطرق، كما يحتوي على أنزيمات تقوم بأكسدة البيروفات والأحماض الدهنية لتشكيل مرافق أنزيم أستيل A (acetyl CoA) وأنزيمات حلقة حمض الليمون التـــي تؤكسد أستيل CoA، مما يؤدي إلى تحرر CO_2 وجزئيات صغيرة غنية بالطاقة توفر إلكترونات للانتقال على طول **السلسلة التنفسية** Respiratory chain أو **سلسلة نقل الإلكترون** Electron transport chain. تنغمس الأنزيمات والمكونات الأخرى لهذه السلسلة في الغشاء الداخلي وتسمح بالفسفرة التأكسدية التـــي تنتج معظم الـــ ATP في الخلايا الحيوانية.

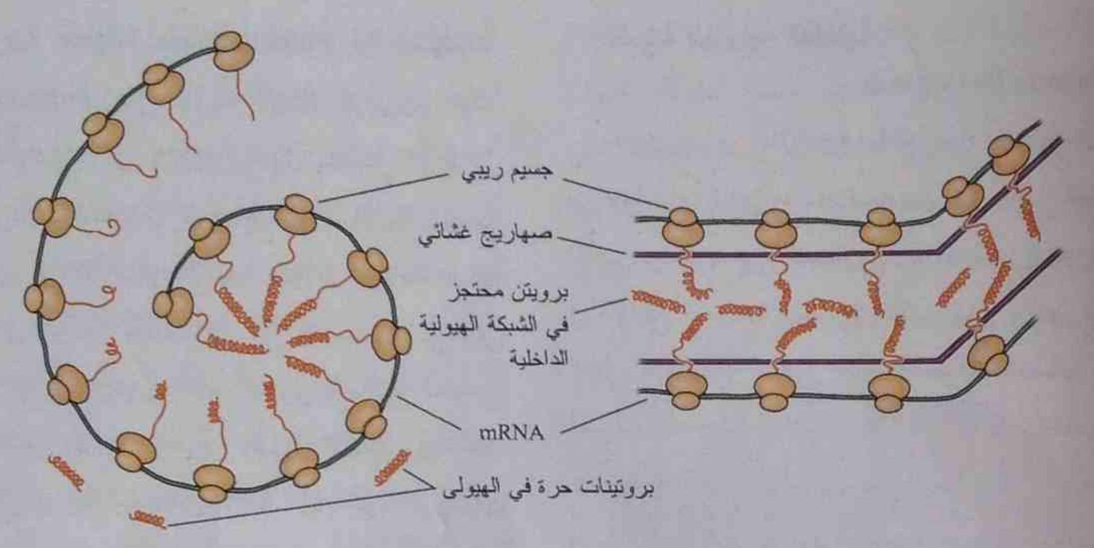
يتشكل ATP بوساطة أنزيمات الفسفرة التأكسدية للسلسلة التنفسية **بآلية تناضحية كيميائية** Chemiosotmic process. تعمل البروتينات الغشائية على توجيه جزئيات صغيرة حاملة للإلكترون ضمن معقدات أنزيمية شديدة الكثافة لذا تتحرك الإلكترونات بشكل متتالٍ على طول سلسلة التنفس. يرتبط انتقال الإلكترون بامتصاص وتحرر بروتون موجه مؤدياً إلى تراكم البروتونات في المسافة بين الغشائية (الشكل 2-13). يؤدي هذا إلى تدرج إلكترونـــي كيميائي عبر الغشاء الداخلي. تشكل بروتينات أخرى مرتبطة بالغشاء مجموعة من أنزيمات ATP سينثاز synthase معقدات من وحدات فرعية كروية متعددة بحجم 10 نانومتر تستند على بنـــى متراصة بكثافة على السطح المطرقي للغشاء الداخلي تشبه العصا (الشكل 2-12). ينشأ من خلال هذا المعقد الأنزيمي طريق (ممر) محب للماء يسمح للبروتونات بالجريان أسفل التدرج الكهربائي الكيميائي والرجوع عبر الغشاء إلى المطرق. يسبب عبور البروتونات من خلال قناة ضيقة إلى دوران سريع لببتيدات متعددة نوعية في معقد الأنزيم ATP سينثاز الكروي محولاً طاقة جريان البروتون إلى طاقة ميكانيكية لتحريك البروتينات.

تُختزن الطاقة الميكانيكية في رابطة فوسفات جديدة لـ ATP بوساطة وحدات فرعية من ببتيدات متعددة تقوم بربط ADP والفوسفور غير العضوي (الشكل 2-13). يسمح جريان البروتونات المستمر على طول التدرج لجميع معقدات أنزيم ATP سينثاز بإنتاج أكثر من 100 جزيئة ATP في كل ثانية.

يحتوي المطرق المتقدري أيضاً على صبغي صغير دائري من DNA (يشبه DNA بدائيات النوى) وجسيمات ريبية وRNA رسول وناقل تشبه نظيرتها في المكونات الجرثومية. تقوم المتقدرات بتصنيع بروتينات إلا أنه بسبب انخفاض كمية DNA المتقدري فإن كمية صغيرة من البروتينات المتقدرية تُصنع داخل المتقدرة. إن معظم بروتينات المتقدرات مشفر بالـ DNA النووي وتُصنع في الهيولى. إن هذه البروتينات ذات سلسلة قصيرة من الأحماض الأمينية وهذا يشير إلى امتصاصها عبر الأغشية المتقدرية. إن الحقيقة القائلة بأن المتقدرات تمتلك بعض صفات جرثومية قاد إلى نظرية بأن المتقدرات تنشأ من أسلاف بدئيات النوى الهوائية التـــي تكيفت للتعايش في أسلاف حقيقيات النوى المضيفة.



الشكل 2-13: عملية التناضح الكيميائي لتحويل الطاقة: يرافق حركة الإلكترونات على طول وحدات الغشاء المتقدري الداخلي **جهاز نقل الالكترونات** (في وسط الشكل) حركة مباشرة للبروتونات (H^+) من المطرق إلى الفراغ بين الغشائي. يحصل تدرج إلكترونـــي كيميائي عبر الغشاء نظراً لكون الغشاء الداخلي غير نفوذ للبروتونات. تمثل البروتينات الغشائية المرافقة الأخرى مجموعات أنزيم ATP سينثاز synthase (في يسار الشكل). يشكل كل منها معقداً كروياً متعدد الوحدات الفرعية بحجم 10 نانوميتر على شكل بنـــى تشبه السويقات تبرز من الجانب المطرقي للغشاء الداخلي (الشكل 2-12). تجري قناة من خلال معقد أنزيم ATP سينثاز تسمح للبروتونات بالجريان بشكل نوعي من خلالها أسفل التدرج الكيميائي الإلكترونـــي لتعبر الغشاء إلى المطرق. يؤدي جريان البروتونات عبر هذا الممر الضيق إلى دوران سريع لببتيدات متعددة نوعية في معقد أنزيم ATP سينثاز الكروي. تتحول طاقة جريان البروتونات بهذه الطريقة إلى طاقة ميكانيكية تعمل على تحريك البروتين. تختزن بعض الوحدات الفرعية لبروتينات معقدة أنزيم ATP سينثاز الطاقة في رابطة فوسفورية جديدة لـ ATP وتغادر المتقدرة لتستخدم في أرجاء الخلية. قُدِّرت الطاقة الناتجة عن معقد أنزيم ATP سينثاز بأكثر من 100 جزيئة من ATP في كل ثانية. يوجد في بعض متقدرات خلايا النسيج الشحمي البنـــي بروتين في الغشاء الداخلي للمتقدرة يدعى **الثيرموجينين** Thermogenin يشكل تحويلة لعودة البروتونات إلى المطرق (في يمين الشكل) ولا يؤدي جريان البروتونات إلى إنتاج ATP وإنما إلى تبدد الطاقة كحرارة تعمل على تسخين الدم الجاري في الأنسجة.



a جسيمات ريبية متعددة حرة تبقى بروتيناتها في الهيولى

b جسيمات ريبية متعددة تقوم بتخليق وعزل البروتينات في الشبكة الهيولية الداخلية

الشكل 2-14: الجسيمات الريبية المتعددة. تصنع البروتينات الحرة والمنحلة في الهيولى من الجسيمات الريبية المتعددة (حرة) أي الجسيمات الريبية غير المرتبطة بالشبكة الهيولية الخشنة. (**a**) ترتبط العديد من الجسيمات الريبية على نفس RNA الرسول وتتحرك على طوله في أثناء عملية الترجمة. ينتج جسيم ريبـي في نهاية RNA الناقل نسخة واحدة فقط من البروتين المشفر بالرسالة. (**b**) تتخلق البروتينات المرتبطة بالأغشية أو البروتينات التـي تطرح خارج الهيولى (البروتينات المفرزة) أو المحتجزة في الجسيمات الحالة من الجسيمات الريبية المتعددة الملتصقة في أغشية الشبكة الهيولية. تُعزل البروتينات التـي تنتج من الجسيمات الريبية في أثناء عملية الترجمة داخل الصهاريج الغشائية للشبكة الهيولية الخشنة.

في أثناء الانقسام الخلية الخيطي كل خلية بنتية تحتوي تقريباً على نصف المتقدرات في الخلية الأم. إن المتقدرات الجديدة تنشأ من متقدرات سابقة عن طريق النمو والانقسام (انشطار) المتتالي للعضية نفسها.

التطبيق الطبي

يوجد العديد من الأمراض تتصف بعوز متقدري، يتميز معظمها بخلل وظيفي في العضلات نظراً لاستقلابها العالي للطاقة وحساسية الألياف العضلية الهيكلية للاضطراب المتقدري. عادة ما تبدأ هذه الأمراض بتهدل في جفن العين العلوي وتتطور بصعوبات في البلع وضعف في الأطراف. تسبب طفرات أو خلل DNA التي يمكن أن تحدث في المتقدرات أو نواة الخلية هذه الأمراض. غالباً ما يكون التوريث المتقدرتي ذا مصدر أمومي نظراً لقلة أو عدم وجود متقدرات النطفة في هيولى البويضة الملقحة. في حالة وجود خلل في DNA النواة يمكن أن يكون التوريث من أحد الأبوين أو كلاهما. عموماً في هذه الأمراض فإن المتقدرات تظهر تغيرات شكلية.

الجسيمات الريبية Ribosomes

جسيمات صغيرة وكثيفة يبلغ حجمها 20× 30 نانومتر، إن الجسيمات الريبية الموجودة في العصارة الخلوية مكونة من أربعة أنماط من RNA الريبـي ومن نحو 80 بروتيناً مختلفاً، بينما الجسيمات الريبية الموجودة في بدائيات النواة (والخلايا النباتية) والمتقدرات أصغر حجماً ومكوناتها قليلة. تتألف الجسيمات الريبية من وحدتين فرعيتين مختلفتـي الحجم.

في حقيقيات النوى تُصنع جزيئات RNA لكلا الوحدتين الفرعيتين في النواة بينما تُصنع العديد من بروتيناتها في الهيولى ومن ثم تدخل إلى النواة وترتبط مع RNA الريبـي. تتجمع الوحدات الفرعية الكبيرة والصغيرة وتغادر النواة لتدخل الهيولى وتشارك في تصنيع البروتين.

الجسيمات الريبية ذات تلون أساسي شديد نظراً لاحتوائها على العديد من المجموعات الفوسفورية في RNA الريبـي والتـي تعمل كأيونات متعددة لذا تتلون المناطق الهيولية الغنية بالجسيمات الريبية بشدة بالهيماتوكسلين والصبغات الأساسية مثل الميتلين وأزرق التولدين.

تتجمع الوحدات الفرعية الكبيرة والصغيرة مع بعضها من خلال الارتباط بسلسلة من RNA الرسول (الشكل a14-2). يتوضع العديـد من الجسيمات الريبية على شكل

جسيمات ريبية متعددة Polyribosomes أو **جسيمات متعددة** Polysomes على جزيئة RNA الرسول. يحدد تسلسل نوكْلِيُوتيدات في RNA الرسول تسلسل الأحماض الأمينية للبروتينات المتخلقة. تقوم الجسيمات الريبية بتجميع متعدد ببتيدي من الأحماض الأمينية المنقولة بوساطة RNA الناقل. يحتوي المركز الكثيف في كل جسيم ريبـــي على جزيئات RNA ريبية تؤمن الدعم البنيوي والوضع الصحيح لـــ RNA الناقل (قراءة الإطار) وتعمل كأنزيمات ريبية تحفز على تشكيل روابط ببتيدية تساهمية. إن كثرة البروتينات المحيطة بالجسيم الريبـــي تعمل على استقرار مركزRNA التحفيزي.

يتم تصنيع البروتينات المستخدمة في العصارة الخلوية كأنزيمات تحلل السكر في الجسيمات الريبية المتعددة الموجودة على شكل عناقيد مستقلة في الهيولى. تقوم الجسيمات الريبية المرتبطة بأغشية الشبكة الهيولية الداخلية (عن طريق وحداتها الكبيرة) بترجمة RNA الرسول المشفر للبروتينات التـــي تحتجز في أغشية هذه العضية (الشبكة الهيولية) (الشكل 2-14b).

الشبكة الهيولية الداخلية

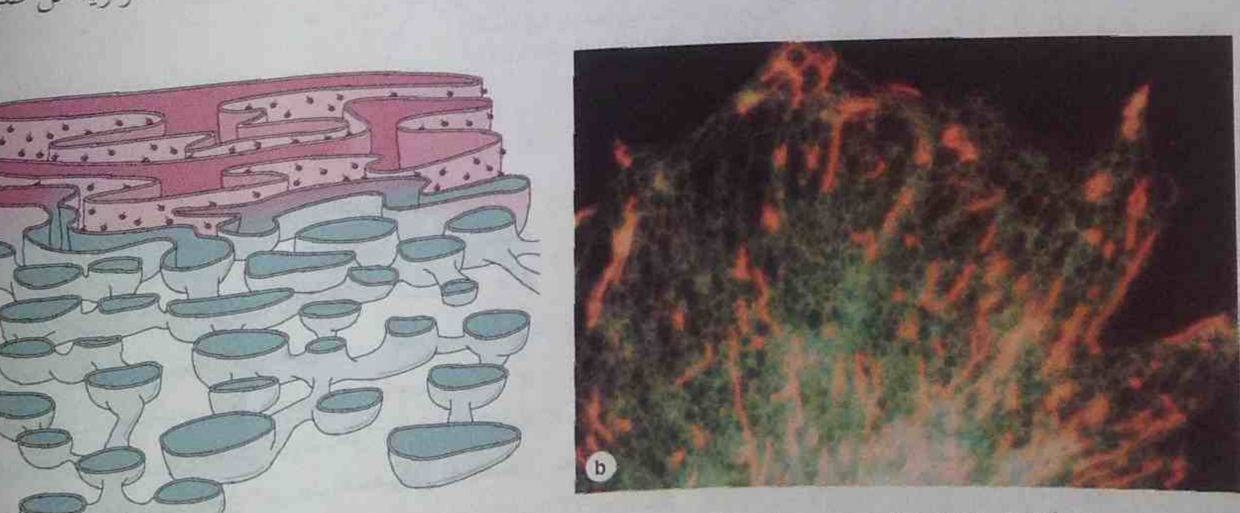
Endoplasmic Reticulum

تحتوي هيولى خلايا حقيقيات النواة على شبكة متفاغرة من قنوات وأكياس متصلة فيما بينها مشكلة أغشية مستمرة تغلف فراغاً يدعى **الصهاريج** Cisterna. تبدو الصهاريج في المقاطع النسيجية مفصولة ولكنها تبدو بالمجهر ذي التباين العالي متواصلة، تدعى هذه المجموعة الغشائية **بالشبكة الهيولية الداخلية** (الشكل 2-15). يُغطي الجانب الهيولي لأغشية الشبكة الهيولية في العديد من الأماكن بالجسيمات الريبية المتعددة التـــي تقوم بتصنيع جزيئات بروتينية تنغمس داخل صهاريج الشبكة. يمكن تمييز نوعين من الشبكة الهيولية **خشنة وملساء**.

الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة

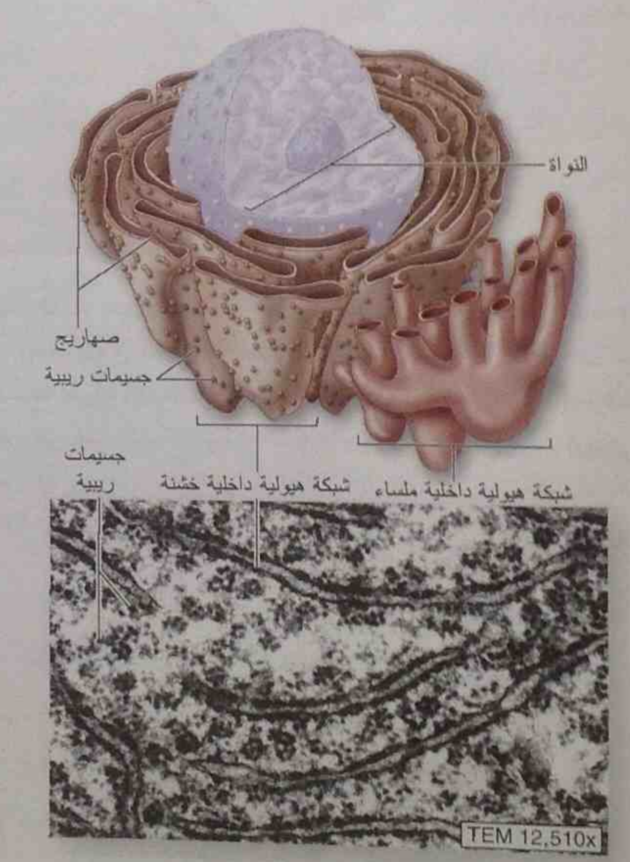
Rough Endoplasmic Reticulum (RER)

تكثر في الخلايا المتخصصة بإفراز البروتينات كالخلايا العنبية البنكرياسية (أنزيمات هاضمة) والأورمات الليفية (كولاجين) والخلايا البلازمية (غلوبولينات مناعية). تتألف RER من أشبـــاه أكياس وتـــجمعات متوازية من صهاريج



الشكل 2-15: الشبكة الهيولية الداخلية. هي شبكة متفاغرة من قنوات أو صهاريج متصلة فيما بينها مكونة من غشاء متواصل. **(a)** بالمجهر الإلكترونـــي تبدو بعض مناطق الشبكة الهيولية الداخلية خالية من الجسيمات الريبية وتدعى بالشبكة الهيولية الملساء (في الأمام) ويحتوي بعضها الأخر على حبيبات صغيرة تدعى بالشبكة الهيولية الخشنة (في الخلف). كلا الشبكتين متواصلتان مع بعضهما بعضاً وغالباً ما تكون الصهاريج الغشائية للشبكة الهيولية الملساء أنبوبية الشكل وعلى شكل أكياس مسطحة في الشبكة الهيولية الخشنة. **(b)** يمكن رؤية الشبكة الهيولية الخشنة (اللون الأخضر) المتقدرات (اللون البرتقالي) في الخلايا البطانية المزروعة باستخدام صبغات متألقة حية تُحتجز نوعياً في هذه العضيات. توضح تقنية التلون هذه وجود شبكة هيولية خشنة بشكل حبال مستمرة في جميع مناطق الهيولى في الخلايا السليمة.

مسطحة (الشكل 2-15) مغلفة بأغشية متواصلة مع الغشاء الخارجي للغلاف النووي. تُعزى تسمية الشبكة الهيولية الخشنة بهذا الاسم لوجود جسيمات ريبية متعددة على السطح الخلالي لأغشية هذه الشبكة (الشكل 2-15، 2-16). يمنح وجود الجسيمات الريبية المتعددة خواص التلون القعدي لهذه العضيات عند مشاهدتها بالمجهر الضوئي.

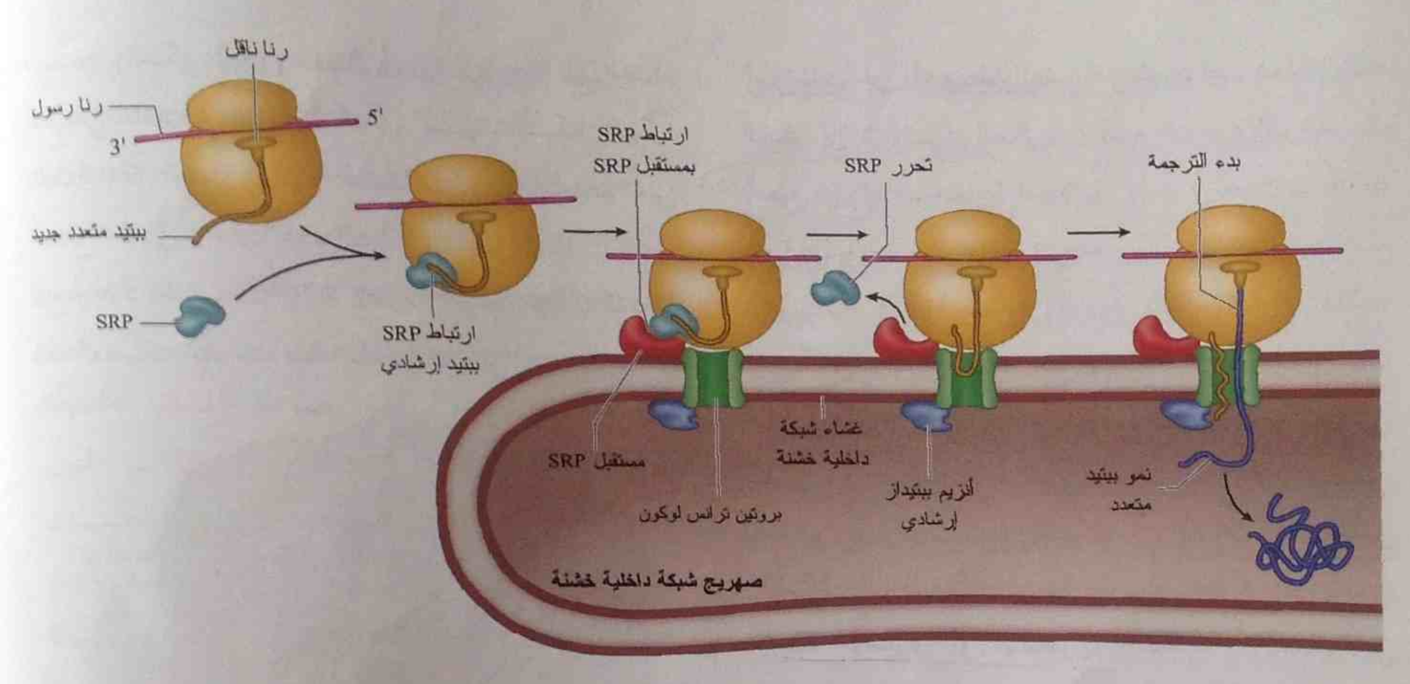


الشكل 2-16: وظائف الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة والملساء. تبدو الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة بالمجهر الإلكتروني النافذ كصهاريج مسطحة تحتوي العديد من الجسيمات الريبية المتعددة على سطوحها الخارجية ومواد مركزة في لمعتها. تبدو الصهاريج منفصلة في مقاطع المجهر الإلكتروني ولكنها في الواقع تبدو كقنوات أو حجيرات (أحياز) متواصلة في الهيولى تتواصل الشبكة الهيولية الداخلية الملساء مع الخشنة ولكنها تقوم بوظائف أكثر تنوعاً. تتضمن النشاطات الرئيسة للشبكة الداخلية ما يلي: (1) التصنيع الحيوي للشحوم، (2) إزالة (نزع) سمية المركبات الضارة، (3) احتجاز شوارد الكالسيوم. هنالك نماذج من الخلايا تحتوي على شبكة هيولية داخلية ملساء متطورة عادة ما تكون متخصصة بوظيفة واحدة من هذه الوظائف.

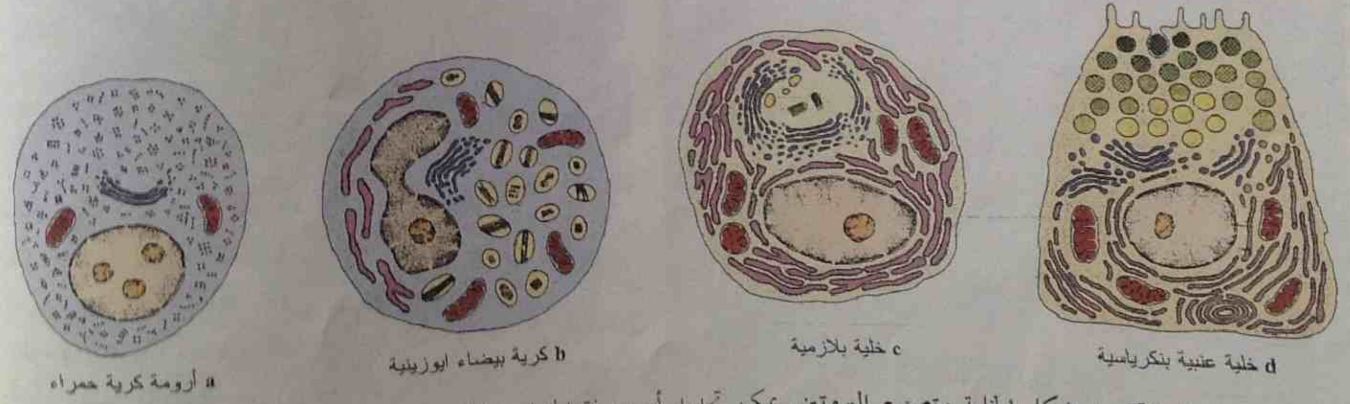
تتمثل الوظيفة الرئيسة لـ RER: فصل (عزل) البروتينات غير المخصصة للعصارة الخلوية، بدء عملية إضافة السكر إلى البروتينات السكرية، تصنيع الشحوم الفوسفورية، تجميع البروتينات متعددة السلاسل وإجراء تعديلات خاصة على البيتيدات بعد عملية الترجمة. تبدأ عملية تصنيع جميع البروتينات في الجسيمات الريبية المتعددة غير المرتبطة بالشبكة الهيولية الداخلية. يحتوي RNA الرسول للبروتينات المقرر انفصالها عن الشبكة الهيولية الداخلية على تسلسل إضافي من القواعد في نهاية 5' التي تشفر 20-50 حمض أميني غير محب للماء مشكلةً **بروتين إشارة تسلسل الشبكة الداخلية** ER Signal Sequence أو ما **يسمى البيتيد الإشاري أو الإشعاري** (الشكل 2-17). يتفاعل البيتيد الإشاري عند الترجمة مع معقد مؤلف من ستة بيتيدات مختلفة مرتبطة بجزيئة صغيرة من RNA يسمى المعقد **جزيئة تمييز الإشارة أو جزيئة التعرف على الإشارة** Signal–Recognition Particle (SRP). يثبط SRP الإطالة الإضافية للبيتيدات المتعددة حتى يرتبط معقد الجسيمات الريبية المتعددة - SRP بالمستقبلات على غشاء RER. عندما يتم ارتباط المعقد يتحرر SRP من الجسيمات الريبية المتعددة مما يسمح باستمرار الترجمة (الشكل 2-17). تنتقل سلسلة البيتيدات المتعددة عبر الغشاء من خلال مسام مكون من معقد بروتيني آخر.

عندما تصبح سلسلة البيتيدات المتعددة داخل اللمعة يقوم أنزيم نوعي يدعى **بيتيداز إشاري** Signal Peptidase بإزالة تسلسل الإشارة. يترافق ترجمة البروتين مع تغيرات بنيوية ثانوية وثالثية داخل الصهاريج وتحورات نوعية بعد عملية ترجمة البيتيدات المتعددة كإضافة مجموعة الهيدروكسيل أو إضافة السكر أو إضافة الكبريت أو إضافة الفوسفور.

تواجه البروتينات المصنعة في RER مصيرها، فإما أن يتم اختزانها في الداخل الخلوي (كالجسيمات الحالة والحبيبات النوعية في الكريات البيضاء) أو تختزن بشكل مؤقت ليتم طرحها بوساطة الإخراج الخلوي (كالبنكرياس وبعض الخلايا الصماوية) أو أن تكون جزءاً من الأغشية (كالبروتينات الداخلية).



الشكل 2-17: انتقال الببتيدات المتعددة إلى الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة. تحتوي البروتينات التي ترتبط بالأغشية أو التي تحتجز في حويصلات على 20-25 حمضاً أمينياً كارهاً للماء مشكلةً ببتيداً إشارياً (إشعاري) في المنطقة المترجمة أولاً. يرتبط الببتيد الإشاري بعد ذلك مع جزئية التعرف على الإشارة (SRP). تتعرف المستقبلات على سطح الشبكة الهيولية الخشنة على هذا المعقد (SRP+ بالببتيد الإشعاري). يرتبط بروتين بنيوي في الوحدة الكبيرة الفرعية في الجسيم الريبي بمستقبل آخر على غشاء الشبكة الهيولية الخشنة مما يودي إلى ارتباط الجسيم الريبي بشكل متين بالشبكة الهيولية. ينتقل بعدها الببتيد الإشاري الكاره للماء من خلال بروتين مسامي (ترانس لوكون Translocon) في غشاء الشبكة الهيولية ويتحرر SRP ليعاد استخدامه. يقوم أنزيم الببتيداز بإزالة ببتيد الإشارة من البروتين المتشكل ويستمر انتقال الببتيد المتعدد المتشكل حتى ينفصل كلياً في صهاريج الشبكة الهيولية.



الشكل 2-18: العلاقة بين شكل الخلية وتصنيع البروتين. يمكن تحديد أو معرفة الخواص الخلوية العامة والبنية الدقيقة للخلية من خلال طبيعة البروتينات التي تفرزها الخلية. يوضح الرسم التخطيطي نماذج من خلايا تظهر العلاقة بين شكل الخلية وتصنيع البروتين. **(a)** تحتوي الخلايا التي تقوم بتصنيع القليل من البروتينات أو التي لا تصنع بروتينات إفرازية على شبكة هيولية خشنة قليلة جداً والجسيمات الريبية المتعددة الحرة. **(b)** تحتوي الخلايا التي تقوم بتصنيع وعزل واختزان العديد من البروتينات في حبيبات إفرازية نوعية أو حويصلات دائماً على شبكة هيولية خشنة وجهاز غولجي وحبيبات إفرازية حاوية على بروتينات جاهزة للإفراز. **(c)** الخلايا التي تحتوي على جهاز غولجي متطور وشبكة هيولية داخلية خشنة كثيفة تظهر القليل من الحبيبات الإفرازية نظراً لطرحها مباشرة بالإخراج الخلوي بعد اكتمال تصنيعها في جهاز غولجي. في العديد من الخلايا وخاصة الظهارية القطبية تتوزع فيها الشبكة الهيولية الخشنة والحويصلات الإفرازية في مناطق وأقطاب مختلفة في الخلية. **(d)** خلايا ظهارية متخصصة بالإفراز، تتميز بالقطبية وتتوزع الشبكة الهيولية الخشنة في النهايات القاعدية للخلية والحبيبات الإفرازية في القطب القمي وتطرح مفرزاتها بالإخراج الخلوي إلى الحيز خارج الخلوي المغلق، أي لمعة الغدة.

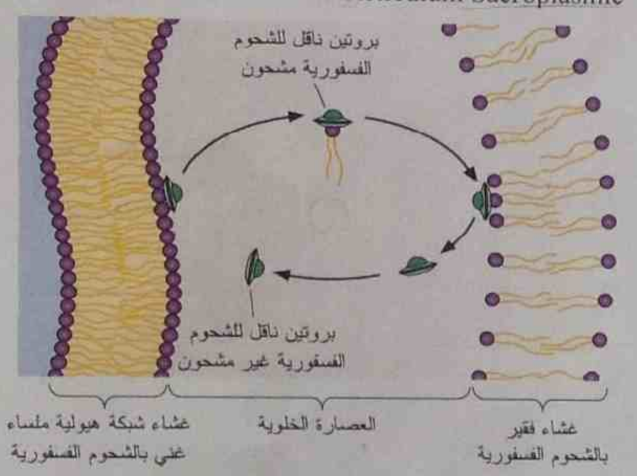
الشبكة الهيولية الداخلية الملساء
Smooth Endoplasmic Reticulum (SER)

هي مناطق من الشبكة الهيولية الداخلية خالية من الجسيمات الريبية المتعددة. تكون SER في معظم الخلايا أقل غزارة من RER ومتواصلة معها وغالباً ما تكون صهاريجها أنبوبية الشكل وعلى الأرجح تبدو كقنوات غزيرة متصلة فيما بينها.

تمتلك SER أشكالاً وأحجاماً مختلفة أكثر من أن تكون على شكل أكوام من صهاريج مسطحة (الشكل 2-18). تحتوي SER على أنزيمات مرتبطة بوظائف نوعية مختلفة. يتمثل دور SER الأساسي بتصنيع العديد من جزيئات الشحوم الفوسفورية التي تشكل جميع الأغشية الخلوية. تنتقل جزيئات الشحوم الفوسفورية المصنعة في SER إلى أغشية الخلية الأخرى عن طريق: الاتصالات المباشرة مع RER التي تسمح بالانتشار الجانبي أو بانفصال حويصلات وتحركها والتحامها بالعضيات الغشائية الأخرى أو بانتقالها بشكل مستقل بوساطة بروتينات ناقلة للشحوم الفوسفورية (الشكل 2-19).

تحتل SER في الخلايا المنتجة للهرمونات الستيروئيدات (كخلايا قشرة الكظر) جزءاً كبيراً من هيولى الخلايا. تحتوي SER على الأنزيمات المطلوبة لتصنيع الستيروئيدات. تتوافر SER بكثرة في خلايا الكبد ومسؤولة عن عمليات الأكسدة والاقتران وإضافة المثيل لاستخدمها في تحطيم هرمونات معينة وتنظيف المواد الضارة والمؤذية كمركبات الباربتيوريت Barbiturate والكحول. من الأمثلة المهمة على تفاعلات إزالة سمية تلك التفاعلات المُحفزة بوساطة عائلة سيتوكروم P-450 الأنزيمية. تحتوي SER على أنزيم غلوكوز-6-فوسفاتاز المسؤول عن استعمال السكر الناتج عن الغليكوجين في خلايا الكبد. يوجد هذا الأنزيم أيضاً في RER وهو مثال يشير إلى عدم غياب المشاركة في الوظائف بين هاتين العضيتين.

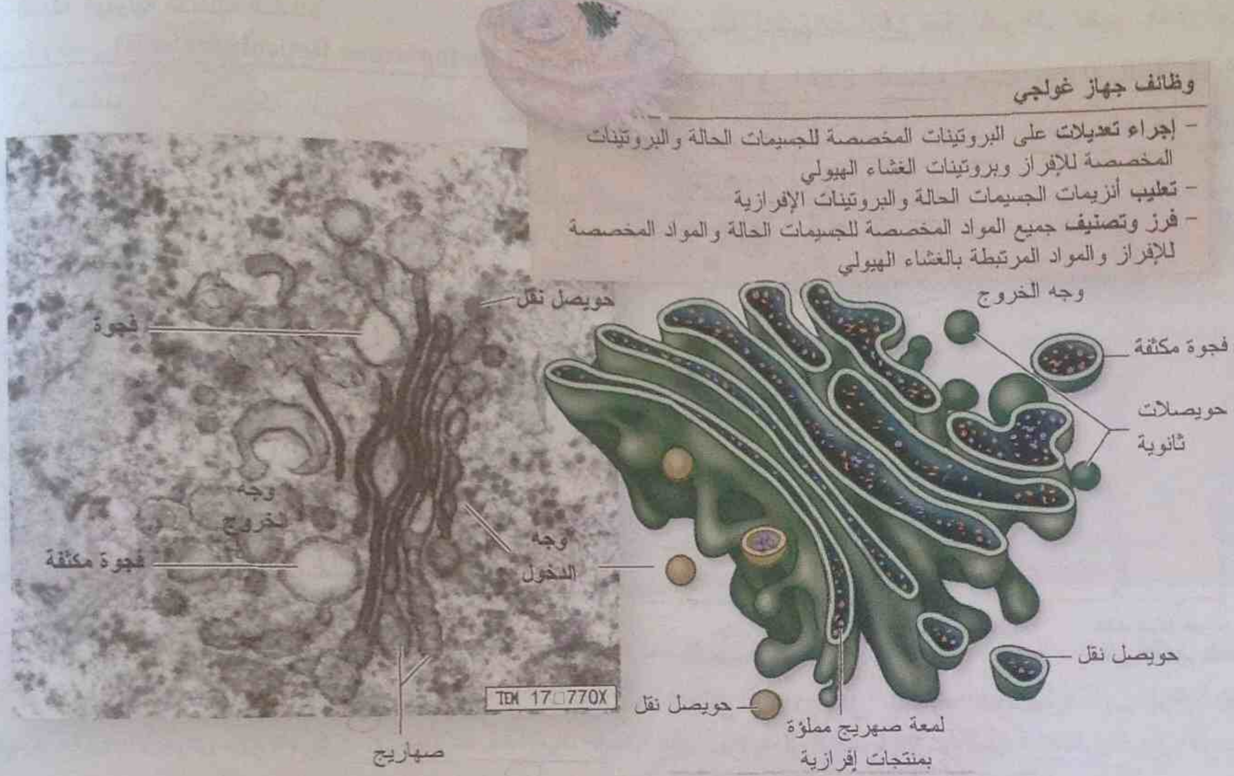
تلعب SER دوراً في احتجاز وتحرير شوارد الكالسيوم بطريقة منتظمة والتي تعتبر جزءاً من الاستجابة الخلوية السريعة للمنبهات الخارجية المتنوعة. تظهر هذه الوظيفة بوضوح في الخلايا العضلية حيث تشارك SER في عملية التقلص وتبدي شكلاً خاصاً يدعى الشبكة العضلية Reticulum Sacroplasmic



الشكل 2-19: نقل الشحوم الفوسفورية. يتم إفراز الشحوم الفوسفورية أو الشحوم الأكثر تعقيداً كالكوليسترول عن طريق أنزيمات الشبكة الهيولية الملساء. تدخل الشحوم في طبقتي الشحم في SER ومن ثم يتم توزيعها إلى أغشية كامل الخلية عن طريق تحركها من خلال الشبكة الهيولية وجهاز غولجي والحويصلات الإفرازية وعضيات أخرى. كما هو مبين في هذا الشكل، تنتقل الشحوم الفوسفورية بشكل مفرد من SER إلى الأغشية الأخرى في الخلية بعد أن ترتبط مع بروتين ناقل منحل في الماء. يوجد بروتين ناقل خاص (تدعى أيضاً بروتينات التصريف أو التبادل) لكل نوع معين من الشحوم الفوسفورية. يُعاد استخدام هذه البروتينات عدة مرات. إن **البروتينات الناقلة للشحوم الفوسفورية** Phospholipid transfer protein تعد آلية مهمة لإعادة توزيع الشحوم بين مختلف الأحياز المغلفة بغشاء أو العضيات كالمتقدرات والشبكة الهيولية الداخلية.

جهاز غولجي Golgi Apparatus

معقد شديد التكيف (عالية الحركية). يقوم بتعديل البروتينات المصنعة في الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة بعد ترجمتها ثم تعليبها وعَنْوَنتها (توجيهها إلى المكان المخصص لها). يُعزى اسم هذا العضية إلى مكتشفها عالم النسج كاميلو غولجي عام 1898. يتألف جهاز غولجي من كييسات غشائية ملساء تحدث فيها الوظائف سابقة الذكر (الشكل 2-20 و2-21 و2-22). يحتل جهاز غولجي في الخلايا القطبية التي تملك نهاية قمية وقاعدية كالخلايا الكأسية المفرزة للمخاط موضعاً متميزاً بين النواة والجزء القمي من الغشاء الهيولي.

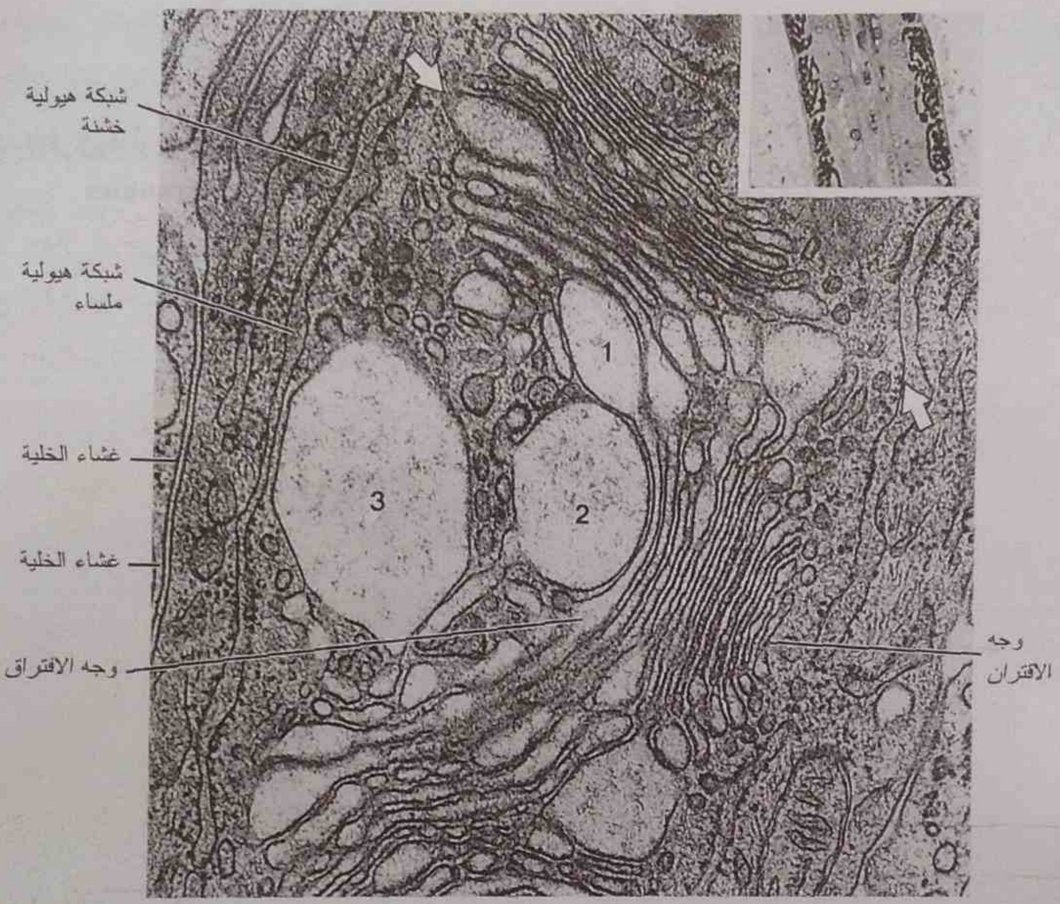


a حركة المواد في جهاز غولجي





الشكل 2-20: جهاز غولجي. منظومة معقدة الشكل شديدة التكيف (تتغير باستمرار) مكون من حويصلات غشائية وصهاريج يتم فيها تعديل المواد المصنعة في الشبكة الهيولية الداخلية ونضجها ومن ثم تصنيفها (فرزها) إلى حويصلات نوعية متخصصة للقيام بوظائف مختلفة في الخلية. **(a)** تنتقل حويصلات النقل المنبثقة من RER وتلتحم بمدخل جهاز غولجي أو وجه الاقتران أو CIS وبعدها تندمج مع العديد من الصهاريج المسطحة الغولجية الأولية. وما تزال آلية انتقال الحويصلات من خلال صهاريج جهاز غولجي تحت دراسات مكثفة. تشير الدراسات بقيام حويصلات النقل بترحيل البروتينات بشكل متسلسل عبر الصهاريج حتـــى تصل إلى مخرج (وجه الافتراق أو وجه النضج) جهاز غولجي، ثم تتشكل حويصلات أو فجوات كبيرة منبثقة لنقل البروتينات المتحورة بشكل كامل إلى أجزاء أخرى من الخلية. يشرف على عملية تشكل والتحام الحويصلات ضمن جهاز غولجي بروتينات غشائية نوعية. تتوجه الحويصلات بالاعتماد على المحتوى البروتينـــي فيها إلى مناطق مختلفة في جهاز غولجي بتفاعلات نوعية لهذه البروتينات مع البروتينات الغشائية الأخرى. **الغولجينات** هي بروتينات غشائية محيطية تعمل على توجيه الحويصلات الملتحمة بجهاز غولجي وهي عائلة من البروتينات النوعية الهامة في جهاز غولجي. تتميز الغولجينات بمناطق وشائعية لولبية مركزية تتفاعل مع أنزيمات غوانوزين ثلاثي الفوسفاتاز والعديد من البروتينات الرابطة لتنظيم وإعطاء شكل معين للأغشية الغولجينة. تتحول الحويصلات الغولجية إلى جسيمات حالة أو حويصلات إفرازية لطرحها خارج الخلية أو أجزاء من الغشاء الهيولي. **(b)** صورة بالمجهر الإلكترونـــي الماسح تبين الخواص الشكلية بالأبعاد الثلاثية لمنطقة بين الحجيرات الغشائية لجهاز غولجي والشبكة الهيولية الخشنة. قد تحتوي الخلايا على العديد من الأجهزة لكل واحد منها تكدسات صهاريجية وأوجه اقتران وافتراق ديناميكية. تتوضع الصهاريج قرب نواة الخلية يمكن مشاهدتها بالمجهر الإلكترونـــي النافذ تبدو بوضوح أكثر في الخلايا السليمة في المزارع الخلوية. **(c)** أرومة ليفية تم معالجتها بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أجسام مضادة لبروتين غولجين-97 لإظهار المعقدات الغولجية الحويصلية (لون أخضر) الموجودة قرب النواة على أرضية من الخيوط الدقيقة المنتظمة على شكل ألياف إجهادية (ملون بمادة الفالودين المتألقة، لون بنفسجي). من الصعوبة بمكان رؤية جهاز غولجي بالمجهر الضوئي نظراً لغزارة أغشيته بالشحوم في المقاطع النسيجية البرافينية الملونة بالـــ (H&E). يبدو جهاز غولجي في الخلايا الغزيرة بأجهزة غولجي النشيطة كالكريات البيضاء المتطورة كمنطقة شاحبة غير ملونة مجاورة للنواة تدعى أحياناً **شبح غولجي** Golgi ghost محاط بهيولى أساسية التلون.



الشكل 2-21: جهاز غولجي. يمكن من خلال اللقطات الفوتوغرافية لهذه العضية شديدة التكيف بالمجهر الإلكتروني مشاهدة الدلائل الأولية حول كيفية عمل جهاز غولجي والتي تم التأكد منها حالياً من خلال التقنيات البيوكيميائية والدراسات الأخرى. لاحظ إلى اليمين صهاريج الشبكة الهيولية الخشنة (أسهم) تحتوي على مواد حبيبية وإلى الجانب منها حويصلات تحتوي ظاهرياً على نفس المادة الحبيبية. هذه الحويصلات الحبيبية قريبة جداً من مدخل جهاز غولجي. يوجد في وسط جهاز غولجي صهاريج مسطحة مقوسة مميزة وصهاريج وسطية مكدسة. لاحظ توسعات ممتدة من نهايات الصهاريج (أسهم علوية يسارية) وتوسعات مماثلة تنفصل بشكل تدريجي من الصهاريج وتلتحم في مخرج جهاز غولجي مشكلة حويصلات إفرازية (3 و2 و1). يوجد بالقرب من أغشية الخلايا المتجاورة الكثير من RER وSER. تكبير 30,000. توضح الصورة المدرجة في الأعلى منطقة صغيرة في بعض صهاريج جهاز غولجي في مقطع سماكته 1 ميكرون مشرب بالفضة تتضمن بروتينات سكرية غزيرة.

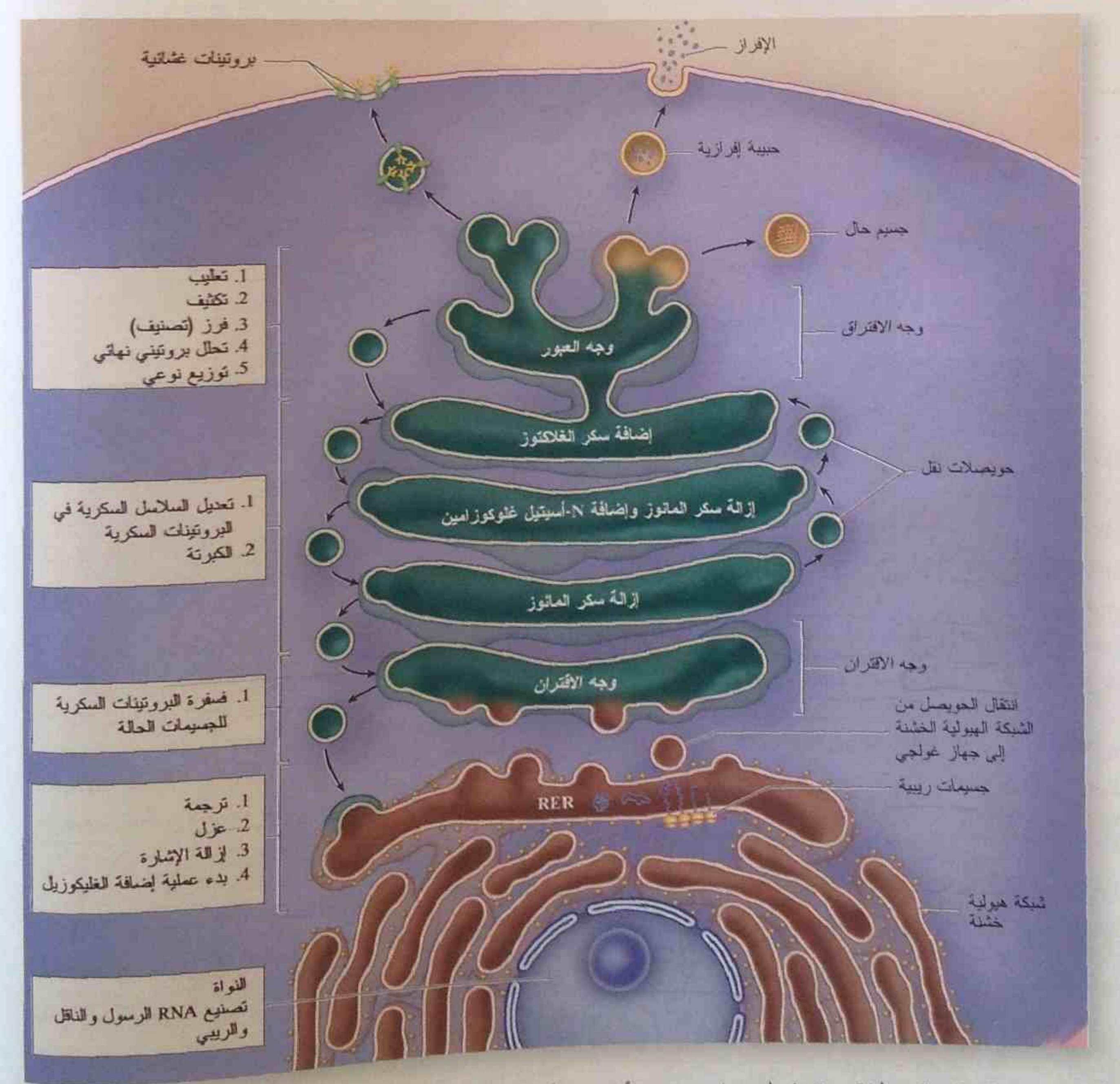
يُظهر جهاز غولجي عموماً وجهين متميزين بنيوياً ووظيفياً تعكس حركة الحويصلات المعقدة ضمن الخلية. يوجد بالقرب من جهاز غولجي براعم من RER، تمثل حويصلات نقل Transport vesicles صغيرة تقوم بنقل البروتينات التي تم تصنيعها في RER إلى جهاز غولجي لمعالجتها. تدعى كييسات غولجي القريب من براعم RER وجه الاقتران Cis Face (مدخل) بينما يدعى الوجه المقابل لشبكة غولجي بوجه الافتراق أو وجه الخروج Trans Face (مخرج). تدعى الكييسات الكبيرة في جهازغولجي أحياناً **فجوات تكثيف** Condensed vacuoles (الشكل 2-20). تتبرعم هذه البنى الفجوية من الكييسات الناضجة وتنتج حويصلات تنقل المنتجات البروتينية التي تم تعديلها إلى العضيات بعيداً عن جهاز غولجي. يشرف على عملية تشكل الحويصلات مجموعة من بروتينات التغطية بما فيها الكلاثرين. تساهم مثل هذه البروتينات بتنظيم حركة المرور الحويصلي إلى داخل وخارج جهاز غولجي مع مستقبلات البروتينات النوعية والبروتينات المحفزة على الالتحام التي تعمل على توجيه الحويصلات وتحديد مصيرها.

أظهرت دراسات المجهر الإلكتروني والتقنيات الكيميائية الخلوية بوجود أنزيمات متنوعة في كييسات غولجي في مستويات مختلفة في وجه الخروج. يلعب جهاز غولجي دوراً في إضافة السكر والكبريت والفوسفور وانحلال

محدود للبروتينات. يقوم جهاز غولجي بتعليب وتركيز وتخزين المنتجات الإفرازية.

الحبيبات الإفرازية أو الحويصلات
Secretory Vesicles or Granules

تنشأ من جهاز غولجي وتشاهد في الخلايا التي تقوم بتخزين المنتج الإفرازي حتى يتم تحريره عن طريق الإخراج الخلوي تحت إشراف إشارات عصبية هرمونية أو استقلابية (الإفراز المنظم). تحاط هذه الحويصلات بغشاء وتحتوي على منتج إفرازي مركز (الشكل 2-22). إن بعض محتويات الحويصلات الإفرازية يمكن أن تكون مركزة بأكثر من 200 مرة من تلك الموجودة في صهاريج RER. تدعى الحويصلات الإفرازية الحاوية على محتويات كثيفة من الأنزيمات الهاضمة **بالحبيبات المولدة للأنزيمات** Zymogen Granules.



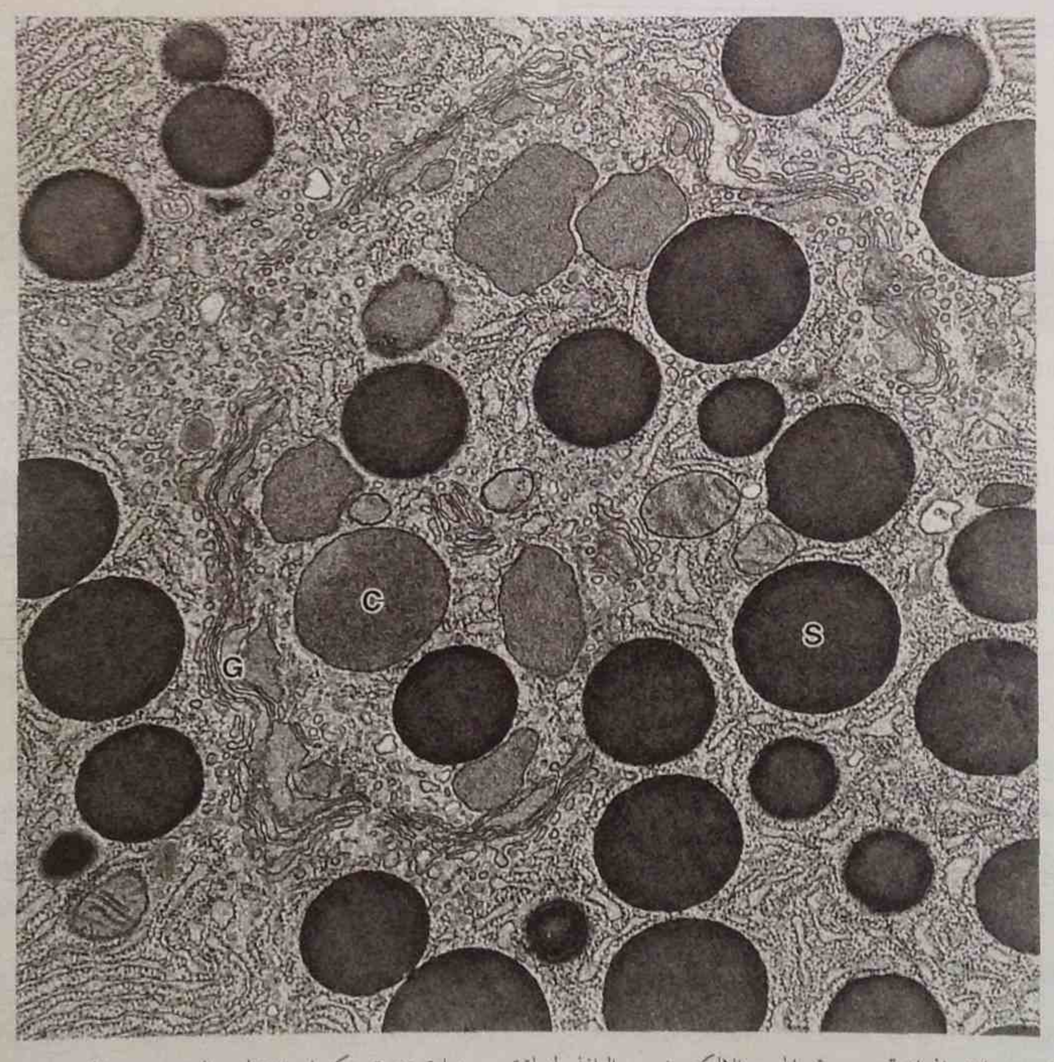
الشكل 2-22: خلاصة بنية ووظيفة جهاز غولجي. ملخص عن الأحداث الأساسية التي تحدث في أثناء حركة وفرز بروتينات الشبكة الهيولية الخشنة في جهاز غولجي. تحدث في الجهة اليسارية العمليات الجزيئية الرئيسة في أجزاء جهاز غولجي. يتم في وجه الافتراق اتحاد البروتينات والبروتينات السكرية مع مستقبلات نوعية تقوم بتوجيه البروتينات والبروتينات السكرية لتواجه مصيرها. يوضح الجانب اليساري من الرسم التخطيطي عودة الأغشية من جهاز غولجي إلى الشبكة الهيولية الداخلية.

الجسيمات الحالة Lysosomes

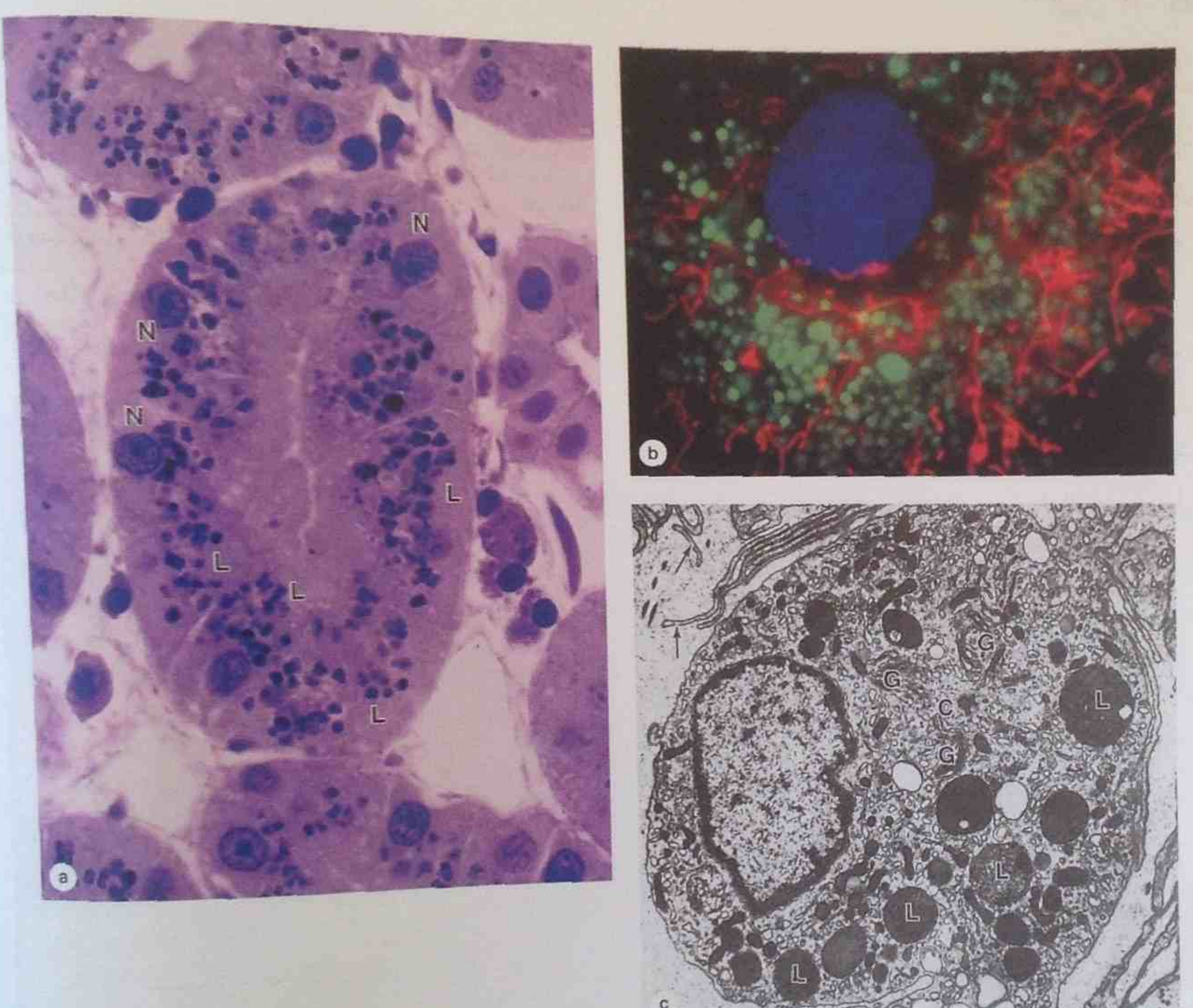
أماكن هضم داخل خلوي وأماكن تجدد المكونات الخلوية وهي حويصلات مغلفة بغشاء تحتوي على نحو 40 أنْزيماً مُحَلْمِهاً مختلفاً. تكثر الجسيمات الحالة بشكل خاص في الخلايا التـــي تبدي نشاطاً بلعمياً (كالبلاعم والعدلات). يختلف نشاط وطبيعة الأنزيمات الحالة حسب نوع الخلية وأكثر هذه الأنزيمات شيوعاً أنزيمات الحَلمَه الحمضية كبروتياز ونوكْلياز والفوسفاتاز الحمضي والفوسفوليباز وسلفاتاز وبيتا غلوكورونيداز. تبين هذه الأنزيمات أن الجسيمات الحالة قادرة على تفكيك معظم الجزيئات الكبيرة.

إن مكونات العصارة الخلوية محمية من تأثير هذه الأنزيمات بفضل الغشاء المغلف للجسيمات الحالة ولكون الأنزيمات الحالة نشيطة بدرجة pH (~5.0) لذا فإن أي تسرب للأنزيمات الحالة إلى الهيولى يكون عملياً غير فعال في العصارة الخلوية التـــي تملك pH (~7.2).

تمتلك الجسيمات الحالة شكلاً كروياً يتراوح قطرها من 0.05-0.5 ميكرون وتظهر على شكل حبيبـــي متجانس كثيف بالمجهر الإلكترونـــي (الشكل 2-24). تعد الجسيمات الحالة الأولية في البلاعم والعدلات كبيرة الحجم ويصل قطرها إلى 0.5 ميكرون لذا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي.



الشكل 2-23: حبيبات إفرازية. صورة بالمجهر الإلكترونـــي النافذ لمنطقة من خلية عنبية بنكرياسية تظهر العديد من الحبيبات الإفرازية الكثيفة الناضجة (S) مرافقة لفَجَواتٍ مُكَثِّفة (C) في جهاز غولجي (G). تتشكل مثل هذه الحبيبات الإفرازية عندما تتكثف محتويات الفجوات الغولجية. تبدو الحبيبات الإفرازية في المقاطع المصبوغة (H&E) كبنـــى كثيفة ذات تلون أيوزينـــي، تتوضع في المناطق القمية من الخلايا الظهارية قبل أن يتم طرحها بالإخراج الخلوي. تكبير 18,900.



الشكل 2-24: **الجسيمات الحالة**. حويصلات كروية غشائية كبيرة الحجم تعمل كأماكن للهضم داخل الخلوي وتكثر بشكل خاص في الخلايا التـي تظهر نشاطاً كثيفاً في الإدخال الخلوي. لا يمكن مشاهدة الجسيمات الحالة في المقاطع النسيجية الملونة بالـ (H&E) ولكن تبدو مرئية بالمجهر الضوئي باستخدام أزرق التولودين. (**a**) تبدو العديد من الجسيمات الحالة في خلايا النبيبات الكلوية ذات لون وردي (L) في المناطق الهيولية بين النوى القاعدية (N) والنهايات القمية للخلايا في مركز النبيب. تلتقم الخلايا عن طريق الإدخال الخلوي بروتينات صغيرة في لمعة النبيب بشكل فعال وتُحطم هذه البروتينات في الجسيمات الحالة وبعدها تتحرر الأحماض الأمينية الناتجة ليعاد استخدامها، تكبير 300، أزرق التولودين. (**b**) يمكن تلوين الجسيمات الحالة في الخلايا البطانية المزروعة بصبغات متألقة نوعية تُحتجز في هذه العضيات (أخضر) تبدو غزيرة حول النواة الملونة بصبغة هيوتشست (Hoechst). أما المتقدرات فتبدو متناثرة بين الجسيمات الحالة بلون أحمر. (**c**) تبدو الجسيمات الحالة(L) بالمجهر الإلكترونـي النافذ كثيفة قريبة من صهاريج جهاز غولجي (G) والمريكزات (C). تمثل الجسيمات الحالة الأقل كثافة جسيمات حالة غير متجانسة (ثانوية) يستمر فيها هضم المحتويات. الخلية هي بلعمية فيها العديد من الاستطالات الهيولية الملساء (أسهم). تكبير 15,000.

تُصنع وتُعزل أنزيمات الحَلمهه في RER ثم تنتقل إلى جهاز غولجي ليطرأ عليها تعديل ثم تُعَلب في فجوات لتشكيل جسيمات حالة. يُضاف سكر مانوز-6-فوسفات (M6P) كواسم بوساطة أنزيم فوسفوترانسفيريز في مدخل جهاز غولجي إلى الرابطة النتروجينية في قليل السكاريدات لأنزيمات الحلمه الخاصة بالجسيمات الحالة. ترتبط المستقبلات الغشائية للبروتينات الحاوية على M6P في مخرج جهاز غولجي بهذه البروتينات وتحولها (تحرفها) عن الطريق الأساسي للإفراز من أجل عزلها في الجسيمات الحالة.

تدعى الجسيمات الحالة التـي لم تشترك في عملية هضم **جسيمات حالة أولية** Primary Lyosomes. تُهضم المواد الداخلة إلى الخلية من وسطها الخارجي عن طريق الإدخال

الخلوي عند التحام الجسيمات الحالة بغشاء الجسيم البلعمي Phagosome أو الحويصل الاحتسائي. تختلط الأنزيمات المُحلمه مع مواد الإدخال الخلوي مما ينشط مضخة البروتون في غشاء الجسيمات الحالة ويؤدي إلى خفض درجة البهاء الداخلية. تبدأ عملية الهضم بعدها وعندئذ تدعى هذه البنية المركبة **الجسيم الحال الثانوي أو غير المتجانس** Secondary or Heterolysosome. يبلغ قطر الجسيم الحال الثانوي 2-0.2 ميكرون وذات شكل غير متجانس في المجهر الإلكتروني نظراً لتنوع المواد المهضومة (الشكل 2-c24).

تنتشر المواد الغذائية الناتجة عن الهضم من خلال الغشاء المغلف للجسيمات الحالة إلى العصارة الخلوية بينما تبقى المواد غير المهضومة داخل فجوات بلعمية تدعى **أجسام متبقية** Residual bodies أو جسيمات حالة ثالثية Telolysosome (الشكل 2-25). قد تتجمع الأجسام المتبقية في بعض الخلايا التي تعيش لفترة طويلة مثل خلايا عضلة القلب والعصبونات، ويطلق عليها **حبيبات الليبوفوشين** Lipofusion granules.

تلعب الجسيمات الحالة دوراً في التخلص من العضيات غير الوظيفية أو البنى الهيولية الفائضة وتدعى هذه العملية **الْتِهامُ الذّات** Autophagy (الشكل 2-26) فتُغلف أجزاء من الهيولى أو العضيات المراد إزالتها بغشاء مشكلةً جسيمات بلعمة ذاتية تلتحم بالجسيمات الحالة وتبدأ عملية تحلل الأجزاء الهيولية المغلفة. يكثر الهضم الهيولي في الخلايا الإفرازية التي تتراكم فيها كميات فائضة من المنتج الإفرازي عن طريق الإلْتهام الذّاتي. يُعاد استخدام نواتج الهضم الناجمة عن الجسيمات البلعمية الذاتية مرة أخرى في الهيولى.

التطبيق الطبي

تُحرر في بعض الحالات، الجسيمات الحالة محتوياتها في الوسط خارج الخلوي وتؤثر أنزيماتها فيه. فعلى سبيل المثال، يحدث تلف للمطرق العظمي بوساطة أنزيم الكولاجيناز الذي يُصنع في كاسرات العظم ويتحرر في أثناء عملية التكون الطبيعي للعظم. تلعب أنزيمات الجسيمات الحالة في الوسط خارج الخلوي دوراً هاماً في الاستجابة للالتهاب أو الإصابة بأذى. (الشكل 2-25)

تلعب الجسيمات الحالة دوراً هاماً في استقلاب العديد من المواد في جسم الإنسان. نتيجة لذلك تظهر العديد من الأمراض التي تتصف بعوز أنزيمات الجسيمات الحالة. يحدث تراكم داخل خلوي لسبيروبروزيدات مكبرتة في مرض حثل المادة البيضاء المتبدل اللون Metachromatic Leukodystrophy نتيجة غياب أنزيم سلفاتيز Sulfatase. في معظم هذه الحالات المرضية يلاحظ غياب نشاط أنزيمات معينة في الجسيمات الحالة وتبقى جزيئات معينة غير مهضومة (مثل غليكوجين وسبيربيروزيدات cerebrosides وغانغليوسيدات Gangliosides وسفنغوميلين Sphingomyelin وغليكوزأمينو غليكانات Glycosaminoglycans). نتيجة لذلك تتراكم المواد في الخلايا وعرقلة الوظائف الطبيعية للخلايا. تظهر أعراض سريرية متنوعة نظراً لتنوع الخلايا المصابة في أمراض الجسيمات الحالة (جدول 2-2).

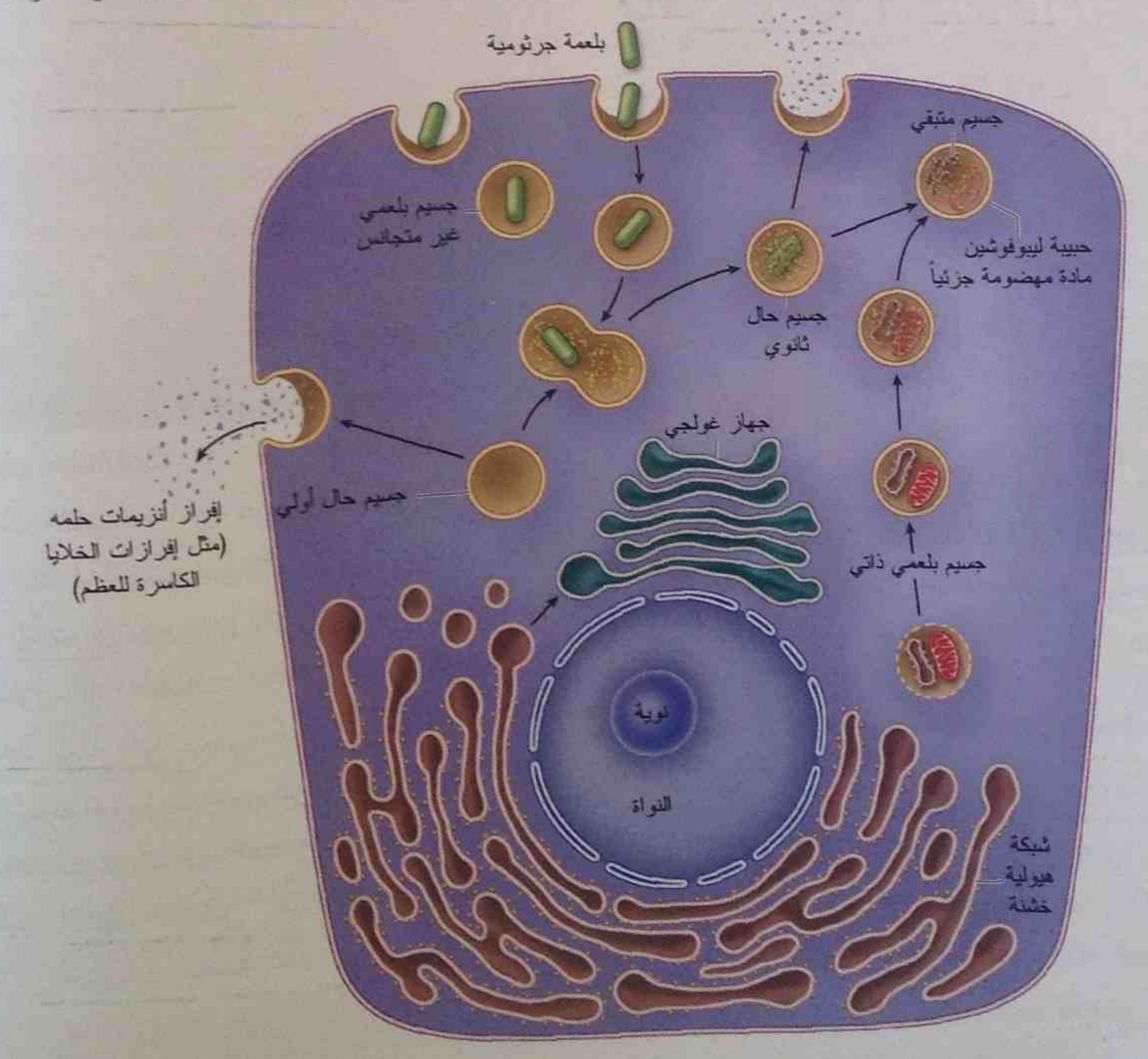
فعلى سبيل المثال، مرض I-Cell (مرض ثملات الخلية)، مرض وراثي نادر الحدوث، يتميز سريريا بغياب النمو الجسمي وإعاقة عقلية نتيجة عوز أنزيم الفسفرة الموجود بشكل طبيعي في جهاز غولجي. يؤدي انعدام حدوث فسفرة لأنزيمات الجسيمات الحالة القادمة من RER في جهاز غولجي إلى عدم انفصال الجزيئات البروتينية غير المفسفرة لتشكل جسيمات حالة. ولكن بدلاً من ذلك تسلك البروتينات الطريق الأساسي للإفراز. توجد في دم المرضى الذين يعانون من I-Cell أنزيمات إفرازية وتبقى الجسيمات الحالة فارغة من الأنزيمات. تحتوي الخلايا المأخوذة من هؤلاء المرضى على مشتملات حبيبية تعرقل الاستقلاب الخلوي الطبيعي.

الجسيمات الحالة للبروتينات Proteasomes

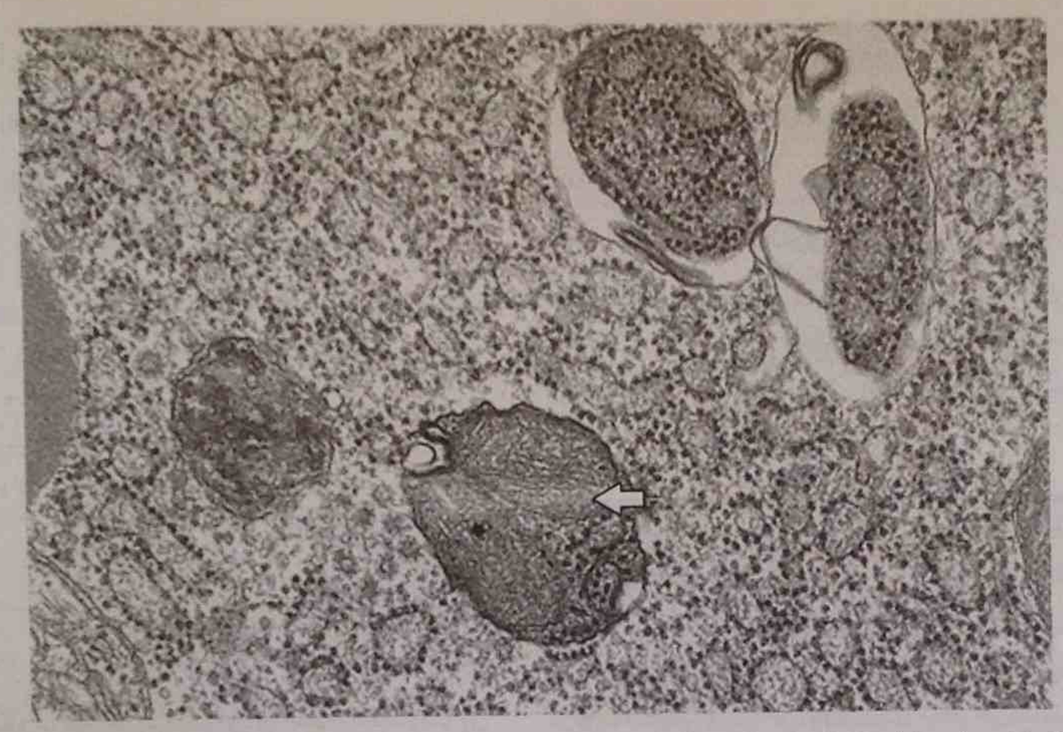
معقدات بروتينية هيولية غير غشائية موجودة بكثرة، يبلغ حجمها حجم وحدة فرعية ريبية صغيرة. تتمثل وظيفتها في تحطيم الببتيدات المتعددة غير الوظيفية أو غير الطبيعية والتخلص من البروتينات غير ضرورية لحياة الخلية وتأمين آلية للحد من نشاط بروتين معين لفترة من الزمن. تتعامل الجسيمات المُحلة للبروتينات بشكل أساسي مع البروتينات كجزيئات مفردة. بينما تهضم الجسيمات الحالة مجموعة من المواد المقدمة للخلية أو كامل العضيات والحويصلات.

الجسيم المُحل للبروتين بنية أسطوانية مكون من أربع

حلقات مكدسة فوق بعضها. كل واحدة منها مركبة من سبعة بروتينات بما فيها أنزيم البروتياز. يوجد في كل من نهايتـــي الاسطوانة جزيء منظم يحتوي ATPase يتعرف على البروتينات المرتبطة مع جزيئات اليوبيكوتين Ubiquitin. إن اليوبيكوتين بروتين صغير يتكون من 76 حمض أمينـــي يكثر في العصارة الخلوية ويوجد في جميع الخلايا، وحافظ على نفسه في أثناء عملية التطور وله نفس البنية من الجراثيم وحتـــى الإنسان. تُستهدف البروتينات الفاقدة لطبيعتها أو البروتينات الحاوية على أحماض أمينية مؤكسدة لتحطميها بعد التعرف عليها بوساطة معقدات أنزيمية تقوم بربط جزئية يوبيكوتين بزمرة الليسين في البروتين وتتشكل بعدها سلسلة من متعدد اليوبيكيوتين. يَتعَّرف الجزء المنظم للجسيمات المُحلة للبروتينات بمعقد البروتين المرتبط باليوبيكيوتين، ويتم تفكيكه بانزيم ATPase المعتمد على ATP. ينتقل اليوبيكيوتين إلى الجزء المركزي من البروتين لتحطيمه إلى ببتيدات قصيرة. تنتقل الببتيدات المفككة إلى العصارة الخلوية وتتحرر جزئيات اليوبيكيوتين بوساطة الجزئيات المنظمة ليعاد استخدامها مرة أخرى.



الشكل 2-25: وظائف **الجسيمات الحالة**. تُصنع الأنزيمات الهاضمة في الشبكة الهيولية الخشنة وتُعلب في جهاز غولجي. تتشكل الجسيمات الحالة غير متجانسة (ثانوية) التـــي تُهضم فيها الجراثيم من التحام الجسيمات البلعمية بالجسيمات الحالة. لاحظ جسيمات بلعمية ذاتية محتوية على متقدرات وشبكة هيولية داخلية بعد تشكل غشاء حول العضيات غير الوظيفية أو الفائضة عن حاجة الخلية وتغليفها والتحامها بجسيم حال. تطرح نواتج الهضم عن طريق الإخراج الخلوي أو قد تبقى في الهيولى كجسيم متبقٍ يحتوي على مخلفات الجزئيات غير المهضومة. قد تتجمع الأجسام المتبقية في الخلايا التـــي تعيش لفترة طويلة كحبيبات الليبوفوشين. قد تُفرز الأنزيمات الحالة في حيز خارج خلوي محدد في بعض الخلايا كما في كاسرات العظم.



الشكل 2-26: الجسيمات البلعمية الذاتية. البلعمة الذاتية عملية تستخدم فيها الخلايا جسيمات حالة للتخلص من العضيات والأغشية غير الوظيفية والقديمة. هذه العملية منظمة بشدة وتفاصيلها غير مفهومة تماماً. تُغلف أغشية غير معروفة المنشأ العضيات المراد التخلص منها مشكلة جسيماً بلعمياً ذاتياً يلتحم بدوره مع جسيم حال لهضم محتويات الجسيم البلعمي الذاتـــي. يمكن التعرف على محتويات الجسيمات البلعمية الذاتية في بعض الأحيان بالمجهر الالكتروني. لاحظ في الجزء العلوي اليمينـــي من الشكل جسيمين بلعميين يحتويان على أجزاء من RER كثافتها أكثر من RER المجاورة الطبيعية. لاحظ في مركز الشكل جسيماً بلعمياً ذاتياً يحتوي على أغشية متقدرية (أسهم) وRER. يمثل الحويصل الموجود على يسار الشكل جسماً متبقياً فيه مواد غير مهضومة. تكبير 20,000.

تتفكك بعدها الببتيدات إلى أحماض أمينية أو يمكن أن تنتقل إلى أماكن أخرى كمعقدات مستضدية تُقدم إلى الخلايا التـــي تنشط الاستجابة المناعية.

التطبيق الطبي

يؤدي فشل الجسيمات المُحلة للبروتينات أو فشل البروتينات المنظمة النوعية الأخرى في الخلية إلى تكدسات بروتينية كبيرة تتراكم في الخلية المتضررة. تستطيع مثل هذه التكدسات الكبيرة بامتزاز (تكثيف) الجزيئات الكبيرة الأخرى إليها وبالتالي إلحاق الضرر بالخلايا أو قتلها. قد تتراكم التكدسات المحررة من الخلايا الميتة في المطرق خارج الخلوي للنسيج. تعرقل هذه التكدسات في الدماغ وظيفة الخلية وتؤدي إلى تنكس عصبـــي في مرض الزهايمر Alzheimer وهنتنغتون Hhuntington اللذين ينجمان عن اضطراب عصبي ناتج في البداية عن هذه التكدسات البروتينية

الجسيمات البيروكسيدية أو الأجسام الدقيقة Peroxisomes or Microbodies

هي عضيات كروية مغلفة بغشاء يتراوح قطرها 0.5-1.2 ميكرون (الشكل 2-27)، الجسيمات البيروكسيدية تستخدم الأوكسجين دون إنتاج الـ ATP ومشاركة مباشرة في الاستقلاب الخلوي. تؤكسد الجسيمات البيروكسيدية مواد عضوية خاصة عن طريق إزالة ذرات الهيدروجين ونقلها إلى أوكسجين جزيئي مشكلةً بيروكسيد هيدروجين H_2O_2. بيروكسيد هيدروجين المؤذي للخلية يتم التخلص منه مباشرة بوساطة **أنزيم كاتالاز** Catalase الذي يوجد في جميع الجسيمات البيروكسيدية. إن عملية تحويل ذرات الأوكسجين بوساطة أنزيم كاتالاز من H_2O_2 إلى مركبات أخرى له مضاعفات سريرية هامة تتمثل بأكسدة جزيئات سامة مختلفة وأدوية متناولة. توجد الجسيمات البيروكسيدية بكثرة في الكبد والكلية. على سبيل المثال يتخرب 50% من اثيل الكحول المتناول إلى خلات الألدهيد Acetic aldehyde في الجسيمات البيروكسيدية في خلايا الكبد والكلية. تـــحتوي الجسيمات البيروكسيدية في خلايا الكبد

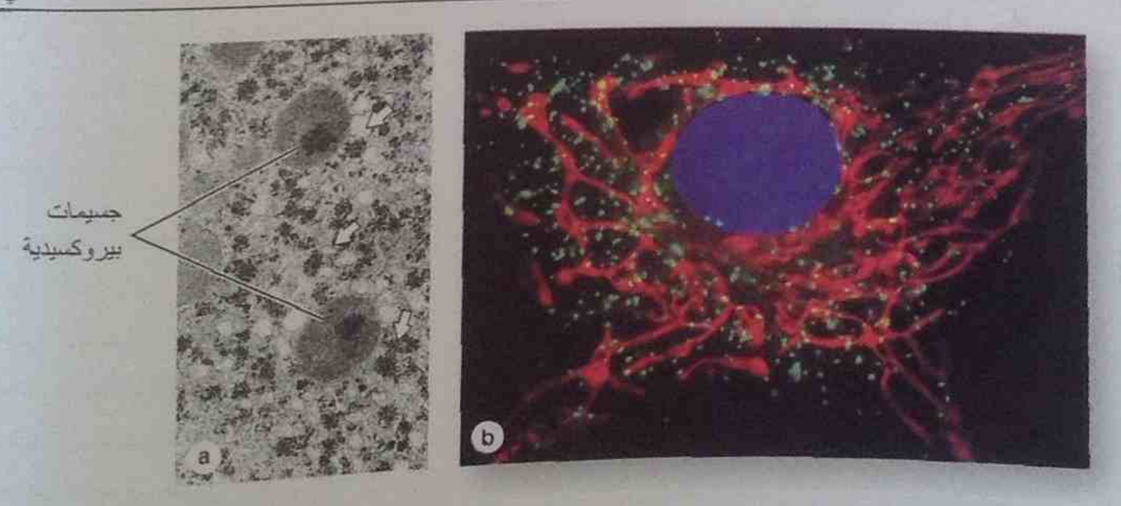
والكلية على أنزيمات إضافية تشمل L- وD-أمينو أوكسيداز D- and L-amino oxidases وحمض هيدروكسي أوكسيداز hydroxyacid oxidase يوجد في الجسيمات البيروكسيدية في معظم الكائنات الحية ما عدا الإنسان أوكسيداز اليورات Urate oxidase الذي يصبح مركزاً بشدة ويبدو بالمجهر الإلكتروني على شكل شبه بللوري في مطرق متجانس.

كما تحتوي الجسيمات البيروكسيدية على أنزيمات مسؤولة عن استقلاب الدسم لذا تتم أكسدة بيتا لجميع الأحماض الدهنية ذات السلسلة الطويلة (18 ذرة كربون أو أطول) بشكل تفضيلي بالأنزيمات البيروكسيدية التي تختلف عن نظيرتها في المتقدرات. تؤدي بعض التفاعلات إلى تشكيل حموض صفراوية وكوليسترول، تم معرفة ذلك في أجزاء من الجسيمات البيروكسيدية عالية النقاوة.

إن عملية تشكل الجسيم البيروكسيدي ما تزال غير مفهومة تماماً ولكنها تشمل ظهور حويصلات سليفة متبرعمة من الشبكة الهيولية الداخلية. تُصنع أنزيمات الجسيمات البيروكسيدية في الجسيمات الريبية الحرة في العصارة الخلوية ولها سلسلة قصيرة من الأحماض الأمينية بالقرب من نهاية جذر الكاربوكسيل التي تعمل كإشارة إدخال خاصة. يتم التعرف على البروتينات الحاملة لهذه الإشارة من خلال مستقبلات متوضعة على غشاء الجسيمات البيروكسيدية ومن ثم إدخالها إلى داخل العضية.

الجدول 2-2: بعض الأمراض الناجمة عن خلل في أنزيمات الجسيمات الحالة وتراكم المواد غير المهضومة في مختلف الخلايا.

المرض	خلل أنزيمي	الأعضاء الأساسية المتأثرة
داء هيرلر Hurler Disease	ألفا-L-ايدورنيداز α-L-Iduronidase	الهيكل والجهاز العصبي
متلازمة سانفيليبو A Sanfilippo Syndrome A	هيباران سلفات سلفاميداز	الهيكل والجهاز العصبي
داء تاي – ساشس Tay-Sachs	هيكسو أمينيداز A	الجهاز العصبي
داء غاوشر Gaucher	بيتا-D-غليكوسيداز	الكبد والطحال
مرض I-Cell أومرض الثملات الخلوية	فوسفوترانسفيراز	الهيكل والجهاز العصبي



الشكل 2-27: الجسيمات البيروكسيدية أو الجسيمات المجهرية. هي عضيات غشائية كروية الشكل صغيرة تحتوي على أنزيمات تستخدم الأوكسجين لتخليص المواد من ذرات الهيدروجين،فمثلاً تُنتج الأحماض الدهنية عادة بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الذي يتحلل إلى ماء وأوكسجين بوساطة أنزيم كاتالاز (a) تبدو الجسيمات البيروكسيدية بالمجهر الإلكتروني النافذ كمادة متجانسة ذات كثافة متوسطة ولكن قد تحتوي على بنى داخلية شبه بللورية تمثل تراكيز كثيفة جداً للأنزيمات. تشير الأسهم إلى تجمعات غليكوجينية صغيرة. تكبير 30,000. (b) خلية بطانية مزروعة تم معالجتها بتقنية التلوين المناعي الكيميائي النسيجي تُظهر العديد من الجسيمات البيروكسيدية (اللون الأخضر) موزعة في أرجاء الخلية بين المتقدرات الملونة حيوياً بالأحمر حول نواة ملون بصبغة DAPI المتألقة (اللون الأزرق). تم استخدام أضداد للبروتين الغشائي MPM70 لتلوين الجسيمات البيروكسيدية.

التطبيق الطبي

تنشأ العديد من الاضطرابات نتيجة خلل في البروتينات البيروكسيدية لكون هذه العضيات مسؤولة عن العديد من العمليات الاستقلابية وأكثر هذه الاضطرابات شيوعاً خلل في الصبغي x المرتبط بحثل المادة البيضاء في الكظر Adrenoleukodystrophy الناجم عن خلل في بروتين غشائي داخلي. يشارك هذا البروتين في عملية نقل الأحماض الدهنية طويلة السلسلة جداً إلى الجسيم البيروكسيدي من أجل عملية أكسدة بيتا. يؤدي تراكم هذه الأحماض الدهنية في سوائل الجسم إلى تلف أغماد النخاعين في النسيج العصبي مسببة أعراض عصبية شديدة. يسبب عوز أنزيمات الجسيمات البيروكسيدية في متلازمة ZellWeger (زيل ويغر) المميتة شلل عضلي شديد وآفات في الكبد والكلية وخلل في الجهاز العصبي المحيطي والمركزي. تبدو خلايا الكبد والكلية في المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمة خالية من الجسيمات البيروكسيدية بالمجهر الالكتروني.

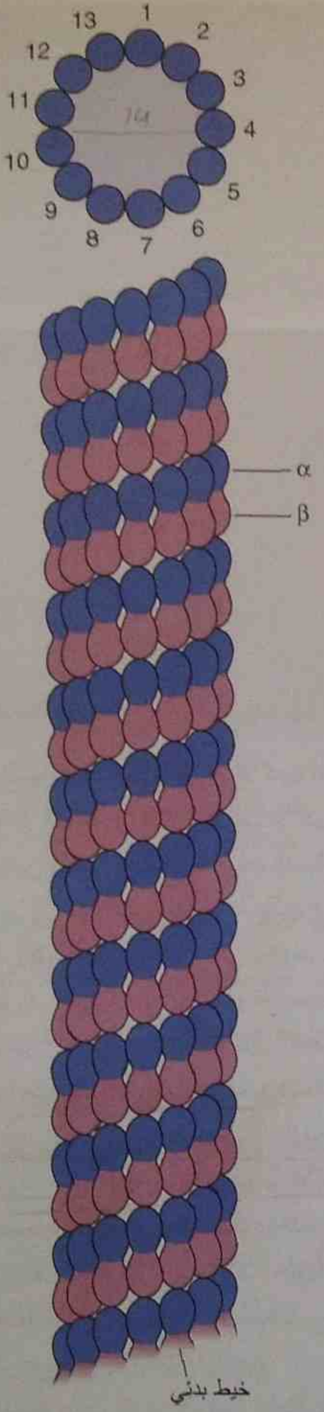
الهيكل الخلوي The Cytoskeleton

عبارة عن شبكة معقدة مكونة من النبيبات الدقيقة، والخيوط الدقيقة (خيوط الأكتين)، والخيوط المتوسطة (الوسيطة). هذه البنـى البروتينية مسؤولة عن شكل الخلايا ولها دور في حركة العضيات والحويصلات الهيولية وتسمح بحركة جميع الخلايا.

النبيبات الدقيقة (أنيبيبات) Microtubules

بنـى أنبوبية في المطرق الهيولى لخلايا حقيقيات النواة (الشكل 2-28 و2-29) توجد في الاستطالات الهيولية كالأهداب و السياط (الشكل 2-30). تحتوي النبيبات الدقيقة على جدار كثيف سماكته 5 نانوميتر ولمعة مجوفة. يختلف طولها، فقد يصل لعدة ميكرونات. توجد جسور أو أذرع تربط بين نبيبين أو أكثر لها أهمية في الأهداب والسياط (الشكل 2-31).

تتألف الوحدة الفرعية البروتينية في النبيب الدقيق من مركب غير متجانس مكون من جزيئات توبولين ألفا وبيتا **Tubulin** لها نفس التركيب من الأحماض الأمينية وذات وزن جزيئي 50 كيلو دالتون لكليهما.



الشكل 2-28: الترتيب الجزيئي للنبيبات الدقيقة. النبيبات الدقيقة هي بنـى قاسية ناتجة عن تجمع مركبات غير متجانسة لتوبولين ألفا وبيتا. يبلغ القطر الخارجي للنبيبات الدقيقة 24 نانوميتر ولمعتها المجوفة 14 نانوميتر. تنتظم جزيئات التوبولين لتشكل 13 خيطاً دقيقاً (خييط) كما هو مبين في المقطع العرضي في الجزء العلوي من الشكل. ينتج عن التنظيم الخاص لثنائيات التوبولين قطبية بنيوية للنبيبات الدقيقة. قد تقصر أو تطول النبيبات الدقيقة بشكل سريع عن طريق إضافة أو إزالة مركبات التوبولين من نهايتـي كل خيط بدئي. يختلف توضع وطول النبيبات الدقيقة في الهيولى بشكل كبير في أثناء المراحل المختلفة لنشاط الخلية. يعتمد ذلك على تغير في التوازن بين التوبولين المبلمر وغير المبلمر وعوامل أخرى تؤثر في "ديناميكية عدم الثبات والاستقرار".

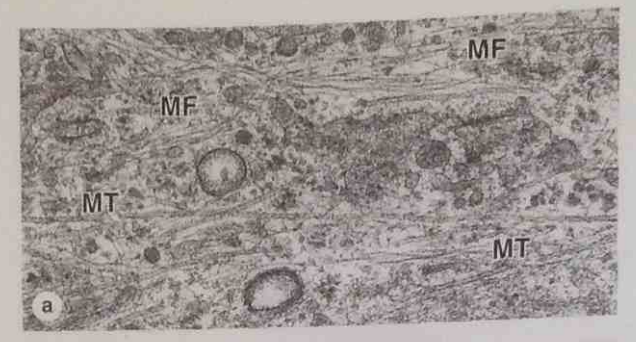
لتشكل نبيبات دقيقة تنتظم على شكل لولبي تُشاهد بالمجهر الإلكتروني. يوجد 13 وحدة من Tubulin في الدورة الكاملة في اللولب (الشكل 2-28). تصطف الوحدات الفرعية بشكل طولاني لتشكل خيوط بدئية. يشكل 13 خيطاً بدئياً متوازياً نبيباً دقيقاً واحداً.

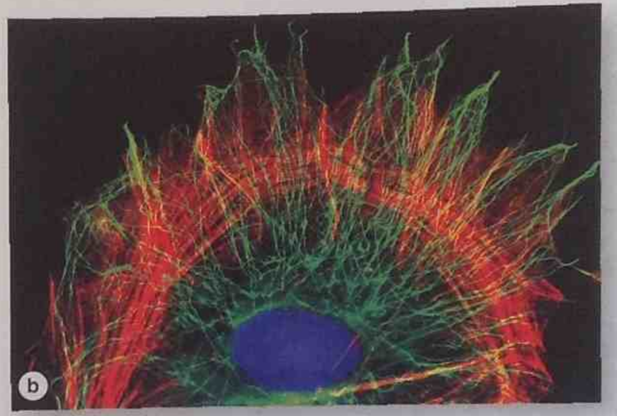
يشرف على بلمرة بروتينات Tubulin التي تشكل النبيبات الدقيقة في الجسم الحي **مراكز تنظيم النبيبات الدقيقة** Microtubules Organizing Centers والتي تحتوي على معقدات حلقية من غاما Tubulin، تعمل كمواضع تجزئة (تقطيع) من أجل عملية البلمرة. تشمل مراكز تنظيم النبيبات الدقيقة الأجسام القاعدية للأهداب والجسيمات المركزية. النبيبات الدقيقة بنى قطبية تنمو ببلمرة بروتين Tubulin بشكل سريع في طرف واحد من النبيبات الدقيقة (الشكل 2-31a). يطلق على هذا الطرف بالموجب (+) بينما يدعى الطرف البعيد بالسالب (-). تبدي النبيبات الدقيقة عدم ثبات ديناميكي إذ تعتمد البلمرة أو عدمها على تراكيز شوارد الكالسيوم ومغنيزيوم وثلاثي فسفات الغوانوزين (GTP) و**البروتينات المرافقة للنبيبات الدقيقة** Microtubule-Associated Proteins (MAPs).

يختلف ثبات النبيب الدقيق، فهي في الأهداب ثابتة بينما في مغزل الانقسام الفتيلي ذات فترة حياة قصيرة. يرتبط مضاد الانقسام الفتيلي كُولْشيسين Colchicine شبه القلوي بشكل نوعي مع التوبولين. عندما يتحد معقد التوبولين - كولشيسين في النبيبات الدقيقة يثبط إضافة التوبولينات في الطرف الموجب بشكل كامل مما يؤدي إلى تخريب النبيبات الدقيقة في مغزل الانقسام بسبب استمرار عدم حدوث بلمرة، لذا فوحدات التوبولين المفقودة لا تستبدل.

التطبيق الطبي

إن مضادات الانقسام الفتيلي شبه القلوية أدوات مفيدة في بيولوجيا الخلية (يُستخدم الكوليشيسين في توقيف الصبغيات في المرحلة الاستوائية ولتحضير التنميط النووي) وفي المعالجات الكيميائية للسرطان (يستخدم تاكسول Taxol وفينبلاستين Vinblastine وفينكرستين Vincristine في وقف تكاثر الخلايا



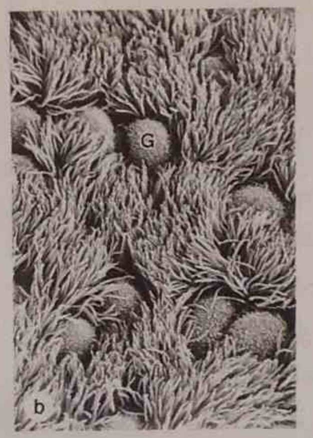


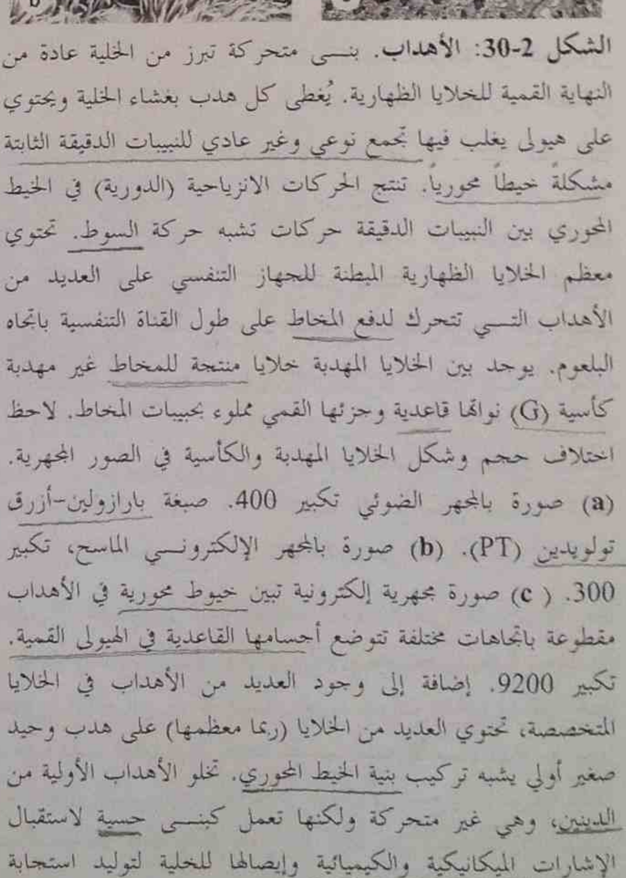
الشكل 2-29: النبيبات الدقيقة وخيوط الأكتين الهيولية. (a) يمكن التمييز بين النبيبات الدقيقة (MT) وخيوط الأكتين الدقيقة (MF) بالمجهر الإلكتروني النافذ في خلية الأورمة الليفية. توضح الصورة المجهرية مقارنة بين الأقطار النسبية لهذين المكونين في الهيكل الخلوي. تكبير 60,000. **(b)** يمكن مقارنة شكل الخيوط الدقيقة والنبيبات الدقيقة في الصورة المجهرية بخلايا مزروعة معالجة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية. تتركز خيوط الأكتين الدقيقة (ذات اللون الأحمر) في محيط الخلية مشكلةً حزماً محيطية واضحة تبرز منها خيوط أرفع (أدق) تدخل ضمن البروزات الخلوية المؤقتة في محيط الخلية عمودية على غشاء الخلية. إن ترتيب خيوط الأكتين الرفيعة على شكل شبكة ديناميكية ضروري لتغير شكل الخلية في أثناء الانقسام الخلوي وهجرة الخلايا وتشكيل استطالات خلوية وطيات وأرجل كاذبة وأرجل صفائحية وزغبيات... الخ. والتي تعمل على تغير سطح الخلية أو تُوجه حركات الخلايا الزاحفة.

توجد النبيبات الدقيقة (ذات اللون الأخضر/ الأصفر) في أرجاء الهيولى على شكل مجموعات موجهة تمتد عادة من منطقة قريبة من النواة إلى معظم الامتدادات المحيطية. إضافة لعمل النبيبات الدقيقة في المحافظة على شكل الخلية إلا أنها تشكل طرائق أو مسارات لبروتين الكينسين Kinesin الذي ينقل الحويصلات والعضيات إلى أطراف الخلية وبروتين الدنين Dynein الذي ينقل الحويصلات والعضيات باتجاه النواة. يمكن مشاهدة اختلاف ترتيب النبيبات الدقيقة والخيوط الدقيقة في الشكل (2-20) والشكل (2-11) على التوالي.

تتبلمر الوحدات الفرعية لتوبولين تحت ظروف مناسبة في أنابيب الاختبار *In vitro* وفي الجسم الحي *In vivo*







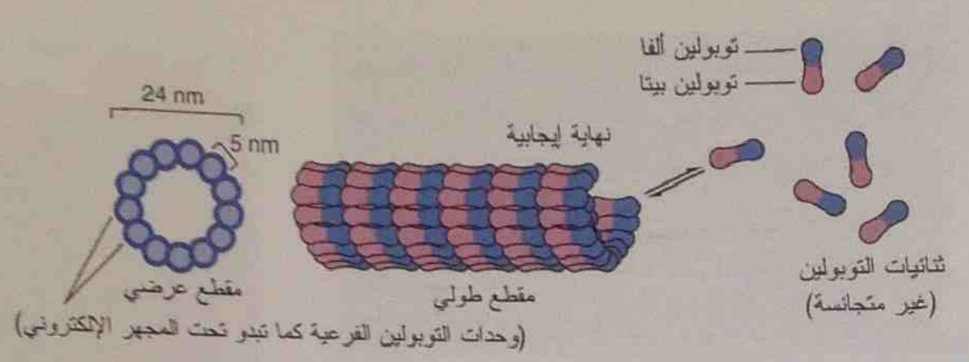
الشكل 2-30: الأهداب. بنـى متحركة تبرز من الخلية عادة من النهاية القمية للخلايا الظهارية. يُغطى كل هدب بغشاء الخلية ويحتوي على هيولى يغلب فيها تجمع نوعي وغير عادي للنبيبات الدقيقة الثابتة مشكلةً خيطاً محورياً. تنتج الحركات الانزياحية (الدورية) في الخيط المحوري بين النبيبات الدقيقة حركات تشبه حركة السوط. تحتوي معظم الخلايا الظهارية المبطنة للجهاز التنفسي على العديد من الأهداب التـي تتحرك لدفع المخاط على طول القناة التنفسية باتجاه البلعوم. يوجد بين الخلايا المهدبة خلايا منتجة للمخاط غير مهدبة كأسية (G) نواتها قاعدية وجزئها القمي مملوء بحبيبات المخاط. لاحظ اختلاف حجم وشكل الخلايا المهدبة والكأسية في الصور المجهرية. **(a)** صورة بالمجهر الضوئي تكبير 400. صبغة بارازولين-أزرق تولويدين (PT). **(b)** صورة بالمجهر الإلكترونـي الماسح، تكبير 300. **(c)** صورة مجهرية إلكترونية تبين خيوط محورية في الأهداب مقطوعة باتجاهات مختلفة تتوضع أجسامها القاعدية في الهيولى القمية. تكبير 9200. إضافة إلى وجود العديد من الأهداب في الخلايا المتخصصة، تحتوي العديد من الخلايا (ربما معظمها) على هدب وحيد صغير أولي يشبه تركيب بنية الخيط المحوري. تخلو الأهداب الأولية من الدينين، وهي غير متحركة ولكنها تعمل كبنـى حسية لاستقبال الإشارات الميكانيكية والكيميائية وإيصالها للخلية لتوليد استجابة مناسبة. تتمركز العديد من البروتينات الإشارية بما فيها التطورية الجنينية في الأهداب الأولية وتقوم بالعديد من الوظائف، بما فيها تفاعلات الخلايا النوعية في أثناء التطور الجنينـي.

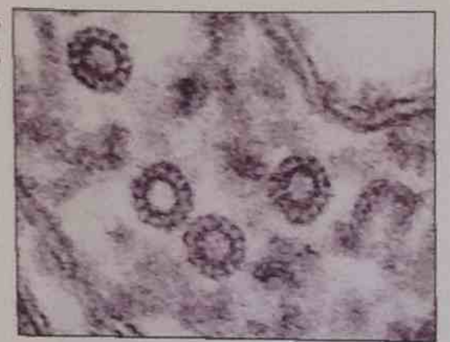
الورمية). تتأثر الخلايا الورمية بالأدوية المضادة للانقسام الفتيلي أكثر من الخلايا الطبيعية نظراً لسرعة تكاثرها، لذا فإن للمعالجة الكيميائية للسرطان العديد من العواقب غير الحميدة. فعلى سبيل المثال، تتكاثر الخلايا المكونة للدم والخلايا الظهارية المبطنة للجهاز الهضمي بمعدلات عالية جداً لذا تتأثر بشكل عكسي بالمعالجة الكيميائية.

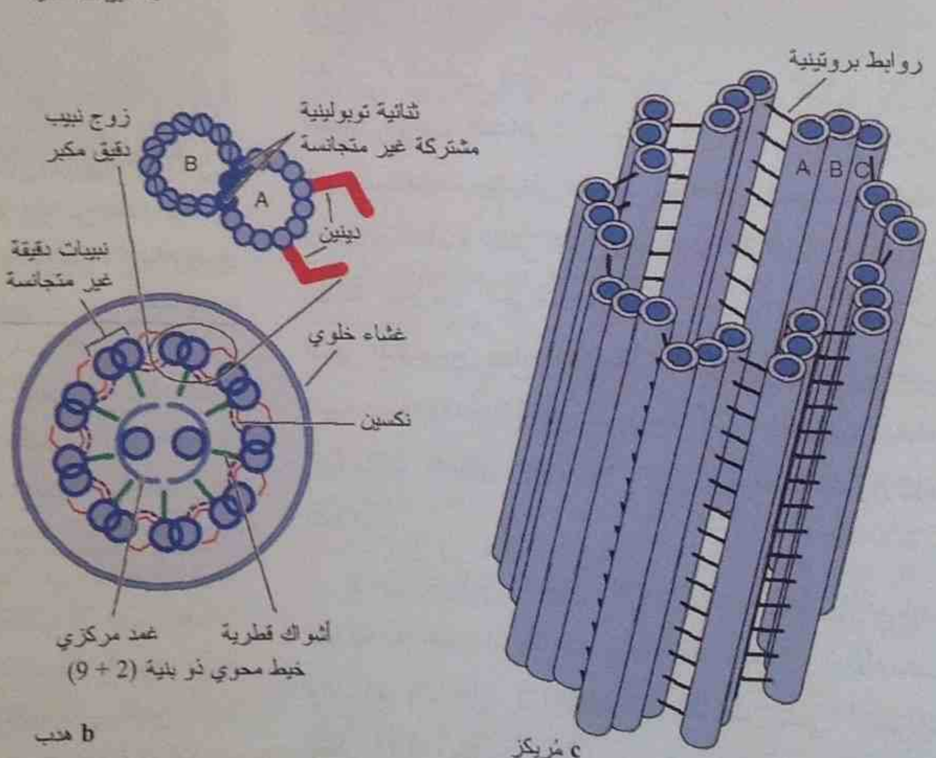
النبيبات الدقيقة الهيولية تراكيب بنيوية قاسية تلعب دوراً فعالاً في إعطاء شكل الخلية والمحافظة عليه. تؤدي العمليات أو الإجراءات التـي تسبب تمزق النبيبات الدقيقة إلى فقدان التناسق الخلوي.

تشارك النبيبات الدقيقة في النقل داخل الخلوي للعضيات والحويصلات الخلوية كانتقال الهيولى المحورية في العصبونات والميلانين في الخلايا الميلانينية وحركة الصبغيات بوساطة المغزل الانقسامي وحركة الحويصلات بين مختلف أجزاء الخلية. تتوقف النشاطات السابقة في حال حدوث تمزق النبيبات الدقيقة. يسيطر على عملية النقل بالنبيبات الدقيقة بروتينات خاصة تدعى **البروتينات المحركة** التـي تستخدم الطاقة لتحريك الحويصلات والجزيئات. تقوم بروتينات تدعى **الكينيسين** Kinesins بنقل العضيات من مراكز تنظيم النبيبات الدقيقة إلى الطرف الموجب من النبيبات الدقيقة وبروتينات **الدينين** Dyneins بحمل الحويصلات بالاتجاه المعاكس.

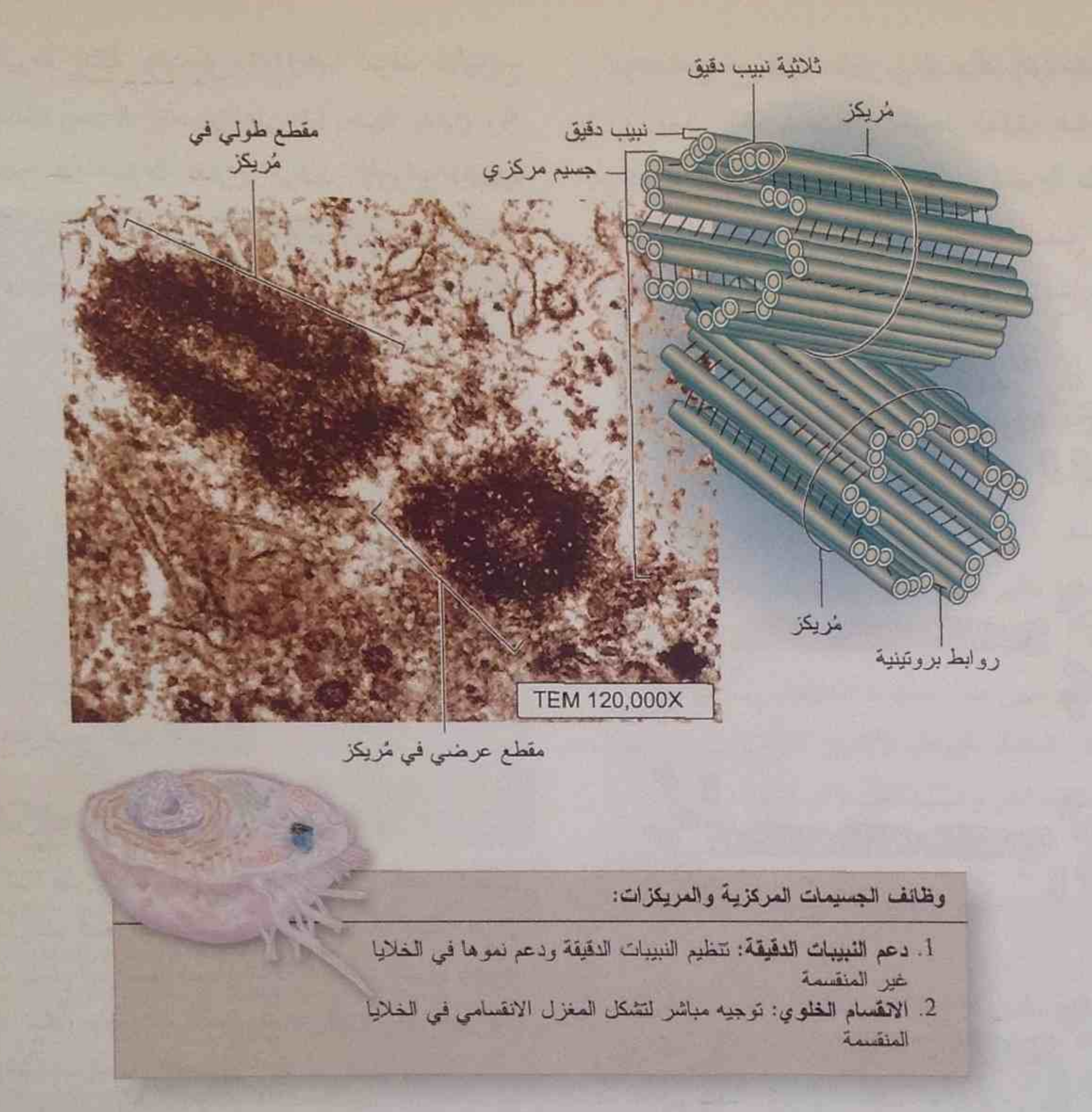
تؤمن النبيبات الدقيقة القاعدة للعديد من المكونات الهيولية بما فيها المريكزات والأجسام القاعدية والأهداب والسياط (الشكل 2-31d,c). **المريكزات** بنـى أسطوانية بقطر 0.15 ميكرون وبطول 0.3-0.5 ميكرون، مكونة من نبيبات دقيقة قصيرة شديدة الانتظام (الشكل 2-31c). يحتوي كل مريكز على تسعة مجموعات ثلاثية من نبيبات دقيقة منتظمة، تشترك المتجاورة منها بخيوط بدئية. زوج من المريكزات محاط بمطرق من وحدات التوبولين بالقرب من النواة في الخلايا غير المنقسمة يشكل جسيماً مركزياً (الشكل 2-32).







الشكل 2-31: النبيبات الدقيقة والأهداب والمريكزات. (a) مقطع عرضي للنبيبات الدقيقة بالمجهر الإلكتروني النافذ بعد التثبيت بحمض العفص في محلول الغلوتارألدهيد الذي يترك الوحدات الفرعية للتوبولين غير ملونة محاطة بخط كثيف إلكتروني من حمض العفص. يبدو المقطع العرضي للنبيبات كحلقة مكونة من 13 مركباً من التوبولوين تنتظم بشكل طولي كخيوط بدئية. تحدث تغيرات في طول النبيبات الدقيقة بإضافة أو فقدان وحدات فرعية من التوبولوين في الخيوط البدئية. (b) رسم تخطيطي لمقطع عرضي في هدب يبين لب هيولي من نبيبات دقيقة يدعى **خيط محوري** يتكون **من نبيبين مركزين** محاطين **بتسعة أزواج من النبيبات الدقيقة المحيطية** المرتبطة مع بعضها بعضاً بالعديد من البروتينات الأخرى. النبيبات الدقيقة A كاملة ومكونة من 13 خيطاً بدئياً بينما تتشارك النبيبات الدقيقة B مع بعض ثنائيات الخيوط البدئية A غير المتجانسة. ترتبط سلسلة من المعقدات البروتينية المحتوية على الدينين الهدبـي، (أذرع الدينين الداخلية والخارجية) بالنبيبات الدقيقة A على كامل طولها. عند تنشيط الدينين بالـ ATP ترتبط أذرع الدينين بالنبيبات الدقيقة B للزوج المجاور وتسمح بانزلاق خفيف للأزواج مع بعضها بعضاً وتعود إلى وضعها مباشرة. يسبب الانزياح السريع الأمامي – الخلفي بين الأزواج المتجاورة الناتج عن حركة الدينين الهدبية تغيرات إيقاعية لشكل الخيط المحوري والتـي تحدث الحركة في كامل الهدب. يتواصل كل خيط محوري مع الجسم القاعدي في قاعدة الهدب. تشبه الأجسام القاعدية بنيوياً المريكزات وتعمل على تجزئة (تقطيع) وتنظيم نمو النبيبات الدقيقة في أثناء تشكل المغزل الفتيلي. (c) يتكون كل مريكز من تسع ثلاثيات نبيبة دقيقة قصيرة ترتبط مع بعضها بترتيب يشبه دولاب الهواء. في الثلاثية تكون النبيبات الدقيقة A كاملة ومكونة من 13 خيطاً بدئياً بينما تتشارك النبيبات الدقيقة B وC الخيوط البدئية. تبدو هذه العضيات في الحالات الطبيعية بشكل أزواج موجهه عمودياً على بعضها، يدعى الزوج من المريكزات **بالجسيم المركزي**.



الشكل 2-32: الجسيم المركزي. هو مركز تنظيم النبيبات الدقيقة لمغزل الانقسام الفتيلي ويتكون من زوجين من المريكزات. تُظهر صورة المجهر الإلكتروني النافذ مريكزين موجودين بشكل عمودي في مطرق كثيف خالٍ من الوحدات الفرعية للتوبولوين والبروتينات الأخرى. يتألف كل مريكز من **تسع ثلاثيات من النبيبات الدقيقة**، يتضاعف الجسيم المركزي بآلية غير مفهومة تماماً وينقسم بالتساوي في أثناء الطور البيني. يحتوي كل نصف على زوج مضاعف من المريكزات. تتحرك الجسيمات المركزية الناجمة في بداية الانقسام الفتيلي إلى القطب المعاكس للنواة وتشكل قطبي المغزل الانقسامي للنبيبات الدقيقة المرتبطة مع الصبغيات.

يوجد في كل زوج من المريكزات محاور طويلة عمودية على بعضها بعضاً. قبل انقسام الخلية وخاصة في مرحلة S في الطور البيني يُضاعف كل جسيم مركزي نفسه بحيث يملك كل جسيم مركزي زوجين من المريكزات. في أثناء الانقسام الفتيلي تنقسم الجسيمات المركزية إلى جزأين وتتحرك باتجاه الأقطاب المتعاكسة في الخلية وتصبح مراكز تنظيم للنبيبات الدقيقة في المغزل الانقسامي.

الأهداب Cilia **والسياط** Flagella: استطالات متحركة مغطاة بغشاء الخلية تحتوي نبيبات دقيقة شديدة الانتظام. تمتلك الخلايا المهدبة عدداً كبيراً من الأهداب كل منها بطول 2-3 ميكرون. تتمثل الوظيفة الأساسية للأهداب بإزالة السوائل من سطح طبقات الخلايا. الخلايا المنوية هي الوحيدة في الإنسان التي تحتوي على سوط واحد بطول 100 ميكرون.

تمتلك السياط والأهداب نفس البنية اللبية المكونة من تسعة أزواج من النبيبات الدقيقة تحيط بزوجين مركزيين. يدعى تجمع النبيبات الدقيقة على شكل 2 + 9 **بالخيط المحوري** Axoneme. يشترك كل زوج من الأزواج التسعة

المحيطية بخيوط بدئية (الشكل 2-b31). تُعرف الأزواج التسعة المحيطية بـــ A (تحتوي على 13 خيطاً بدئياً) وB (تحتوي على 10 خيوط بدئية). ترتبط الأزواج المحيطية المتجاورة مع بعضها بوساطة جسور بروتينية تدعى نكسينات Nexins. يحتوي كل زوج على **أشواك شعاعية** Radial Spokes تبرز باتجاه المركز. يمتد من سطح النبيب A أذرع داخلية وخارجية من الخيط المحوري لبروتين الدينين والتـــي تبرز باتجاه النبيب B للزوج التالي. تعتمد تفاعلات الدينين في النبيب الدقيق المجاور على ATP وتؤدي إلى تغيرات شكلية متتالية والتـــي تنتظم لإنتاج نبضات حركية متكررة لكامل الخيط المحوري. يوجد في كل قاعدة سوط أو هدب **جسم قاعدي** يشبه تركيب المريكز الذي ينظم عملية تجمع الخيط المحوري.

التطبيق الطبي

تم التعرف على العديد من الطفرات في بروتينات الأهداب والسياط. هذه الطفرات مسؤولة عن متلازمة انعدام حركة الأهداب، تتمثل أعراضها بانعدام حركة الحيوان المنوي وانعدام إخصابية الذكر وإصابات تنفسية مزمنة تعزى إلى عدم قيام الأهداب بتنظيف الجهاز التنفسي.

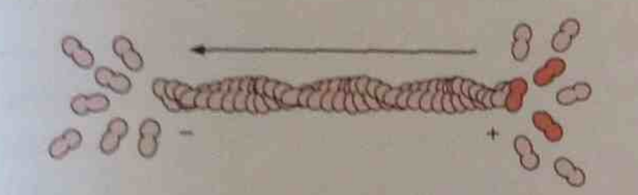
الخيوط الدقيقة (خيوط الأكتين)

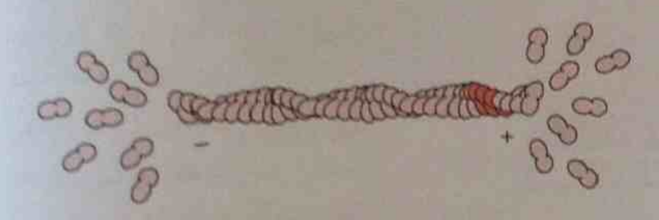
Microfilament (Actin Filaments)

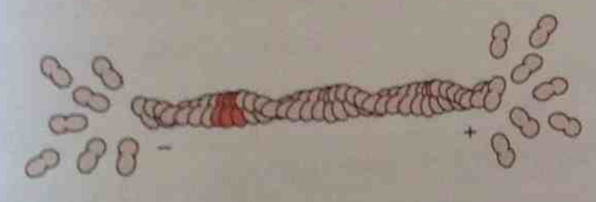
يحصل النشاط التقلصي للخلايا العضلية بشكل أساسي نتيجة تفاعلات بين نوعين من البروتينات الأكتين وبروتينه المرافق **الميوزين**. في العضلات يوجد الأكتين كخيوط دقيقة قطبية قطرها 5-7 نانوميتر مكونة من **وحدات صغيرة** كروية الشكل تنتظم على شكل حلزون ثنائي السلسلة (الشكل 2-29 و2-33). يوجد العديد من أنواع الأكتين وهذا البروتين موجود في كل الخلايا. يوجد الأكتين في الخلايا على شكل خيوط رفيعة قطبية من أكتين خيطي مختلطة بوحدات من أكتين كروي.

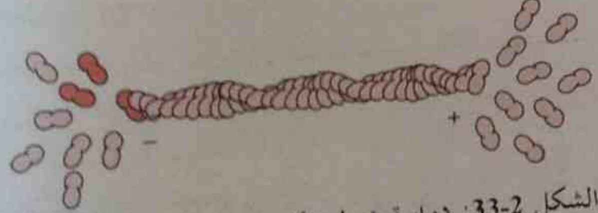
تنتظم خيوط الأكتين الدقيقة (أكتين خيطي) في الخلايا بأشكال متنوعة:

1. في العضلات الهيكلية: تؤمن خيوط الأكتين انتظاماً ثابتاً وتتداخل مع خيوط الميوزين السميكة (16 نانوميتر).
2. في معظم الخلايا تشكل الخيوط الدقيقة غمد رقيق أو شبكة أسفل الغشاء الخلوي. هذه الخيوط مسؤولة عن التغيرات في شكل الخلية كالتغيرات التـــي تحدث في أثناء الإدخال والإخراج الخلوي وحركة الخلية.









الشكل 2-33: دواسة خيط الأكتين. تعد الخيوط الدقيقة أو خيوط الأكتين بوليمرات ثنائية السلسلة حلزونية تتكون من تجمع **وحدات الأكتين الكروية**. الخيوط هي بنـــى مرنة يتراوح قطرها 5-9 نانوميتر تبعاً للبروتينات المرتبطة بها. تُعزى قطبية خيوط الأكتين إلى تجمع خيوط الأكتين F-actin بإضافة وحدات من الأكتين الكروي-G إلى الطرف الموجب وزوالها في الطرف السالب. خيوط الأكتين هي بنـــى شديدة الديناميكية كونها ذات طول ثابت ويؤدي التوازن في تجمع أكتين G وتفككه في الطرف المعاكس إلى عدم تحرك أو السير على طول البوليمير ويعرف بالدواسة.

3. ترتبط خيوط الأكتين الدقيقة بشكل وثيق مع العديد من العضيات الهيولية والحويصلات والحبيبات وتلعب دوراً في حركة وانتقال المكونات الهيولية أو ما يسمى بالجريان الهيولي Cytoplasmic Streaming.
4. تشارك خيوط الأكتين مع الميوزين في تشكل حلقة تشبه

حبل المحفظة النسائية يؤدي انقباضها إلى انشطار الخلايا المنقسمة.

5. في الخلايا الزاحفة تنتظم خيوط الأكتين على شكل حزم متوازية تقلصية تدعى **ألياف الإجهاد** Stress fibers.

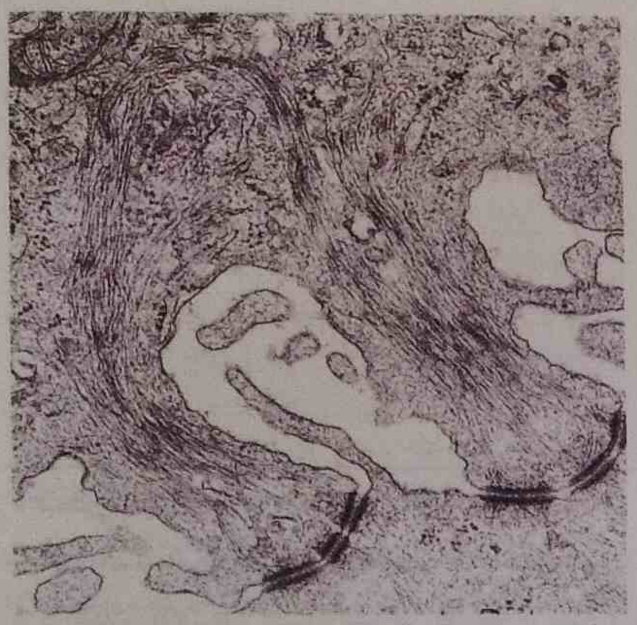
على الرغم من أن خيوط الأكتين في الخلايا العضلية ثابتة بنيوياً إلا أنها في الخلايا غير العضلية سهلة التفكك والتجمع. يبدو أن تبلمر خيوط الأكتين يتم تحت الإشراف المباشر للتغيرات الضئيلة جداً لشوارد الكالسيوم ومستوى cAMP. عدد كبير من **البروتينات المرتبطة بالأكتين** لها نشاطات مختلفة تظهر بوضوح في خلايا متنوعة وتتضمن:

- الميوزينيات: بروتينات محركة للأكتين تحمل الجزيئات أو الحويصلات على طول الخيوط الدقيقة.
- البروتينات المغطية لخيوط الأكتين كتروبوميوزين تقوم بربط الطرف الحر وتثبيت الخيوط الدقيقة.
- البروتينات القاطعة لخيوط الأكتين كالـ جيلزولين Gelsolin الذي يقوم بتحطيم الخيوط الدقيقة إلى قطع صغيرة
- البروتينات المشكلة لحزم الأكتين كألفا أكتينين Actinin والفمبرين Fimbrin وفيلين Villin حيث تعمل على تشكيل روابط تصالبية بين الخيوط الدقيقة
- البروتينات المشكلة لفروع الأكتين كالفورمين Formin تقوم بإنتاج نقاط فرعية على طول الخيوط الدقيقة.

الخيوط المتوسطة (الوسيطة)

Intermediate Filaments

تحتوي خلايا حقيقيات النواة إضافة إلى النبيبات الدقيقة وخيوط الأكتين الدقيقة على صنف آخر من الخيوط المتوسطة الحجم بقطر 10-20 نانوميتر (والشكل 2-34). بالمقارنة مع النبيبات الدقيقة وخيوط الأكتين الدقيقة تبدو الخيوط المتوسطة أكثر ثباتاً وتختلف في بنية الوحدات الفرعية البروتينية في الخلايا المختلفة. تم التعرف على 12 أو أكثر من أصناف بروتينية متجانسة تشكل خيوطاً متوسطة وأماكن توضعها باستخدام المناعة الكيميائية الخلوية بعضها مبين في الجدول 2-3. يتروح حجم الوحدات الفرعية لهذه الخيوط المتوسطة ما بين 40-240 كيلودالتون وجميعها بروتينات ذات شكل شبه عصوي أكثر من أن تكون كروية وتشكل مركبات رباعية ملتفة تتجمع بشكل ذاتـــي إلى ما يشبه السلك العريض مثبتة بتفاعلات جانبية إضافية.



الشكل 2-34: خيوط الكيراتين المتوسطة. يبلغ متوسط قطر الخيوط المتوسطة 10-12 نانوميتر أي بين خيوط الأكتين والنبيبات الدقيقة وتعمل على تقوية الخلايا ميكانيكياً أو تمنح الخلايا الثبات (الاستقرار). بخلاف مكونات الهيكل الخلوي الأخرى تتركب الخيوط المتوسطة من وحدات فرعية للعديد من البروتينات في خلايا مختلفة. تبدو الوحدات الفرعية على شكل يشبه العصا أكثر من أن تكون كروية وتتجمع بشكل تدريجي كبنية تشبه السلك له العديد من السلاسل. يتركب أكبر أصناف الخيوط المتوسطة وأهمها من وحدات فرعية للكيراتين تكثر في الخلايا الظهارية. ترتبط حزم من خيوط الكيراتين مع أصناف معينة من الارتباطات بين الخلوية في الخلايا لذا يمكن رؤيتها بسهولة تحت المجهر الالكترونـــي النافذ كما هو مبين في امتداداي الخلية البشروية المرتبطة بخلية مجاورة.

صنفت بروتينات الخيوط المتوسطة إلى أربعة مجموعات رئيسة كيميائياً وجينياً:

- **كيراتينات** Keratins: تدعى أيضاً السيتوكيرايتن (القرنين)، عائلة من بروتينات متنوعة مكونة مما يقارب 20 بروتين. توجد في الخلايا الظهارية وفي البنـــى الصلبة التـــي تنتجها خلايا البشرة (كالأظافر والقرون والريش والحراشف). هذه البروتينات مشفرة بعائلة من الجينات لها خواص مناعية وكيميائية مختلفة وتلعب أدواراً متنوعة. تعمل الكيراتينات (الشكل 2-35) على دعم النسيج وتؤمن وسيلة حماية ضد الاحتكاك وفقدان الماء والحرارة.

الجدول 2-3: أمثلة على وجود الخيوط المتوسطة (الوسيطة) في الخلايا حقيقيات النواة.

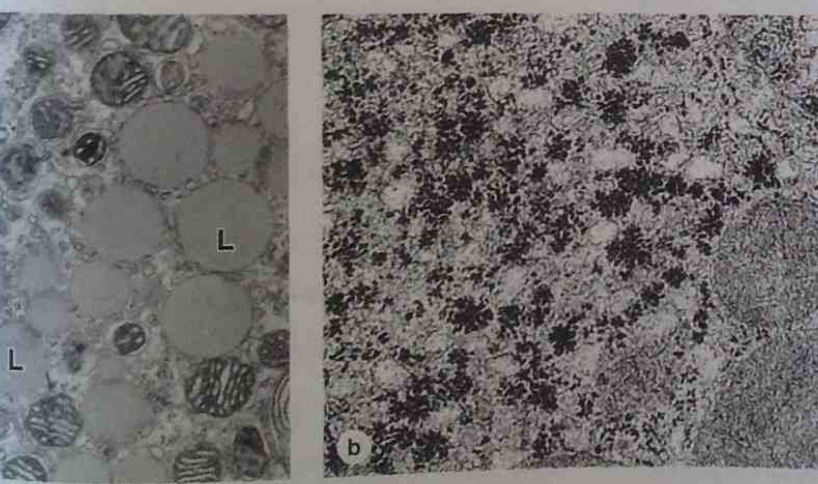
ترجمة	نوع الخلية	أمثلة
كيراتينات	ظهارية	الظهارات المتقرنة وغير المتقرنة.
فيمنتين	متوسطية	الأرومات الليفية والأرومات الغضروفية والبلاعم والخلايا البطانية والعضلات الملساء الوعائية.
ديسمين	عضلات	العضلات الهيكلية، والملساء ما عدا العضلات الملساء الوعائية.
بروتين حمضي ليفي دبقي	دبقية	خلايا دبقية نجمية
خيوط عصبية	عصبونات	جسم الخلية العصبية واستطالاتها

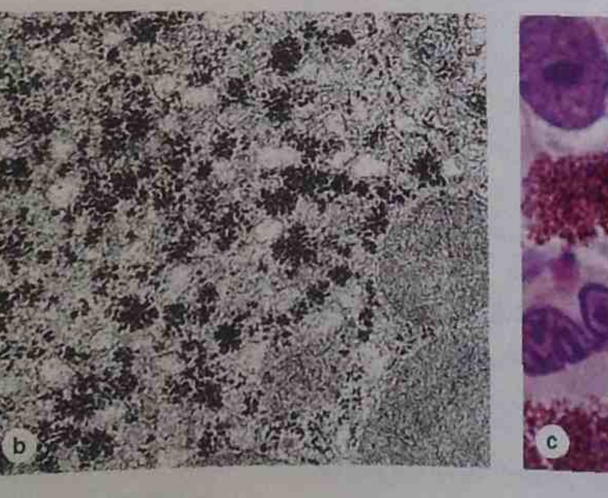
• **فيمنتين** Vimentin: بروتين مفرد يبلغ وزنه الجزئي 56-58 كيلودالتون، من أكثر بروتينات الخيوط المتوسطة وجوداً في الخلايا المتوسطية التـــي تنشأ من الوريقة الوسطى في الحياة الجنينية المبكرة. **ديسمين** Desmin من البروتينات المشابهة لفيمنتين يوجد في العضلات **البروتين الحمضي الليفي الدبقي** Glial Fibrillar Acidic Protein يوجد في الخلايا الدبقية النجمية وهي خلايا داعمة في الجهاز العصبـــي المركزي (الشكل 13-1).

• **الخيوط العصبية** Neurofilaments: تتألف على الأقل من ثلاثة ببتيدات متعددة ذات وزن جزئي عالٍ (68، 140، 210 كيلو/دالتون) ولها بنـــى كيميائية ووظائف مختلفة ويقتصر وجودها على كافة العصبونات.

التطبيق الطبي

ترتبط العديد من الأمراض بتبدلات جزيئية في العضيات أو المكونات الهيولية. يستخدم المجهر الإلكتروني أو الضوئي أو التلوين المناعي الكيميائي النسيجي للكشف عن التغيرات البنيوية في العديد من الأمراض. يوضح الجدول (2-4) قائمة لبعض هذه الأمراض ويؤكد أهمية فهم العديد من المكونات الخلوية في علم المرضيات البيولوجية Pathabiology.





الشكل 2-35: المشتملات (المتضمنات) الخلوية بنـــى هيولية أو توضعات ممتلئة بجزيئات كبيرة غير موجودة في جميع الخلايا. (**a**) تكثر **القطيرات الدهنية** في خلايا قشرة الكظر وتبدو بالمجهر الإلكترونـــي النافذ كبنـــى كروية صغيرة ذات مطرق متجانس (L) بين المتقدرات. تُغلف التكدسات من جزيئات الشحوم الكارهة للماء بطبقة واحدة من الشحوم الفوسفورية مع العديد من البروتينات المحيطية بما فيها أنزيمات استقلاب الشحم. تزول قطيرات الشحم تاركة فراغات خالية في الخلايا نتيجة التحضير النسيجي في المقاطع البرافينية. تحتوي الخلايا الدهنية بشكل عام على هيولى محيطية مملوءة بقطيرة دهنية كبيرة. تكبير 19,000. (**b**) تحتوي هيولى الخلية الكبدية على العديد من جزيئات مفردة أو متجمعة كثيفة تمثل حبيبات الغليكوجين وهذه الحبيبات غير محاطة بغشاء عند فحصها بالمجهر الإلكترونـــي النافذ. عادة ما تشكل حبيبات الغليكوجين تجمعات مميزة كما تبدو هنا. يعد الغليكوجين المصدر الجاهز للطاقة وغالباً ما تكثر في الخلايا ذات النشاط الاستقلابـــي العالي. تكبير 30,000. (**c**) **الترسبات الصباغية**: تشاهد في العديد من الخلايا ويمكن أن تحتوي على العديد من المواد المعقدة **كالليبوفوشين أو الميلانين**. تمثل حبيبات الليبونوشين تراكم لنواتج الهضم من الجسيمات الحالة في الخلايا التـــي تعيش لفترة طويلة. تعمل حبيبات الميلانين على حماية نوى الخلايا من أذية الضوء لــ DNA. تحتوي العديد من الخلايا على ترسبات صباغية **لحبيبات الهيموسدرين** المحتوية على بروتين فيرتين Ferritin الذي يشكل معقداً لتخزين الحديد. تبدو حبيبات الهيموسدرين بالمجهر الإلكترونـــي النافذ كثيفة جداً بينما تبدو بالمجهر الضوئي بنية اللون تشبه الليبوفوشين. تحتوي الخلايا الكبدية المبينة هنا على مناطق هيولية كبيرة مملوءة بترسبات صباغية يعتقد بأنها تمثل الهيموسدرين الحاوي على الحديد. تكبير 400. صبغة Giemsa.

الجدول 2-4: بعض الأمراض في الإنسان والحيوان المرتبطة بتغيرات نوعية في العضيات الخلوية

العضية	المرض	الخلل الجزيئي	تغيرات مورفولوجية	العواقب السريرية
المتقدرات	الاعتلال المتقدري	خلل في الأكسدة الفوسفورية	زيادة حجم وعدد المتقدرات في العضلات	زيادة في الاستقلاب الأساسي دون فرط الدرق
النبيبات الدقيقة	متلازمة انعدام حركة الأهداب	غياب الداينين في الأهداب والسياط	انعدام أذرع أزواج النبيبات الدقيقة	انعدام حركة السياط والأهداب والعقم في الذكور وإصابات تنفسية مزمنة
	السكر الفأري	نقص في توبولين خلايا بيتا البنكرياسية	نقص النبيبات الدقيقة في خلايا بيتا البنكرياسية	ارتفاع مستوى السكر في الدم (السكري)
الجسيمات الحالة	مرض حثل المادة البيضاء متبدل اللون	عوز أنزيم سلفاتيز في الجسيمات	تراكم الشحم (سيريبروزيدات) في الأنسجة	شلل حركي دماغي
	داء هيرلر	عوز أنزيم ألفا-L-ايديورونيديز	تراكم كبريتات درماتان في الأنسجة	تخلف عقلي وإعاقة النمو
جهاز غولجي	مرض ثملات الخلية-I Cell Disease	عوز في أنزيم الفوسفورترانسفيزيز	تخزين جزيئات ثملية في العديد من الخلايا	تراجع حركي ونفسي وتغيرات عظمية غير طبيعية

- **لامينات** Lamins مكونة من ثلاثة بروتينات يبلغ وزنها الجزيئي نحو 70 كليودالتون، توجد في نوى الخلايا الحيوانية وتشكل هيكلاً بنيوياً داخل الغلاف النووي.

التطبيق الطبي

يشير وجود نوع معين من الخيوط المتوسطة في الأورام إلى نوع الخلايا المشكلة للورم وتتجلى أهميتها في تشخيص ومعالجة الأورام. إن تحديد أو معرفة نوع الخيوط المتوسطة بالتلوين المناعي الكيميائي النسيجي من الإجراءات الروتينية في المخابر.

المشتملات (المتضمنات) Inclusions

بخلاف عضيات الخلية، تتكون المشتملات الهيولية بشكل أساسي من تراكم لمواد استقلابية أو مواد أخرى. تعد مكونات انتقالية (مؤقتة) غير متحركة خالية من النشاط الاستقلابي أو تحتوي القليل من النشاط الاستقلابي وليست عضيات خلوية. أهم وأكثر المشتملات شيوعاً:

- **قطيرات دهنية:** يحدث تراكم واضح لجزيئات الدسم في الخلايا الشحمية وخلايا قشرة الكظر والكبد والخلايا الأخرى.
- **حبيبات الغليكوجين:** تجمعات لمركبات السكر المتعددة تختزن الغلوكوز. تشاهد في العديد من الخلايا وبشكل أساسي في خلايا الكبد على شكل تجمعات غير منتظمة غير مغلفة بغشاء إيجابية لصبغة PAS أو تكون على شكل مواد كثيفة إلكترونية.
- **حبيبات الليبوفوشين:** أجسام صباغية صغيرة (ذهبية - بنية اللون) توجد في العديد من الخلايا تزداد كميتها مع تقدم العمر. توجد في الخلايا الثابتة غير المنقسمة (كالعصبونات والعضلات القلبية). تحتوي حبيبات الليبوفوشين على خليط من مواد معقدة تنشأ من الأجسام المتبقية بعد الهضم في الجسيمات الحالة.

3 The Cell Nucleus نواة الخلية

مكونات النواة
الغلاف النووي
الكروماتين
النوية
انقسام الخلية
دورة الخلية
الخلايا الجذعية وتجدد الأنسجة
الانقسام المنصف
الاستماتة (الموت المبرمج)

تحتوي النواة على برنامج عمل جميع مكونات ونشاطات الخلية المشفرة على الـ DNA في الصبغيات، وتحتوي أيضاً على الآلية الجزيئية لمضاعفة DNA وتصنيع RNAs بأنواعه الريبي (rRNA) والرسول (mRNA) والناقل (tRNA). تنتقل الجزيئات الكبيرة بين حجرتي النواة والهيولى بآلية منظمة. لا تنتج النواة بروتينات نظراً لخلوها من الجسيمات الريبية الوظيفية لذا يتم استيراد العديد من الجزيئات البروتينية من الهيولى لسد حاجات النواة.

مكونات النواة Components of the Nucleus

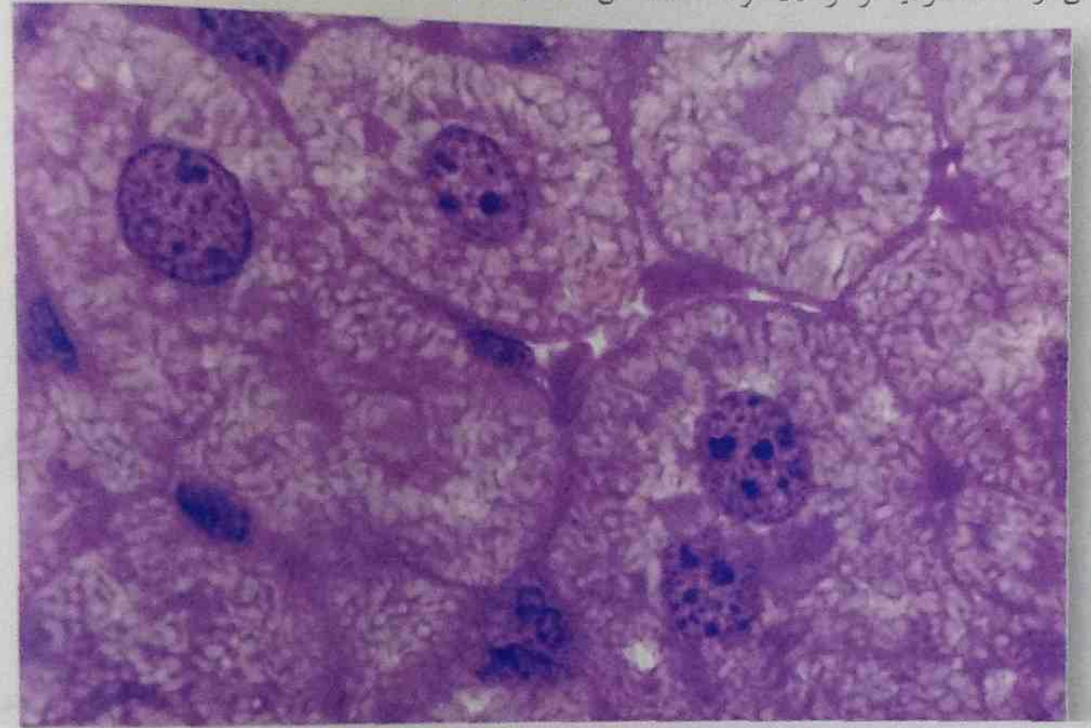
تبدو النواة غالباً كبنية دائرية أو بيضاوية وعادة ما تكون في وسط الخلية (الشكل 3-1). تحتوي النواة على العناصر الأساسية التالية: **غلاف نووي** Nuclear envelope **وكروماتين** Chromatin مكون من DNA وبروتينات مرافقة، ومنطقة كروماتينية خاصة تدعى **النوية** Nucleolus (الشكل 3-2 و3-3). إن شكل وحجم النوى في النسيج الطبيعي عادة منتظم بينما تبدو نوى الخلايا السرطانية غير منتظمة الشكل ولها أحجام متباينة فيها كروماتين غير نموذجي.

الغلاف النووي Nuclear Envelope

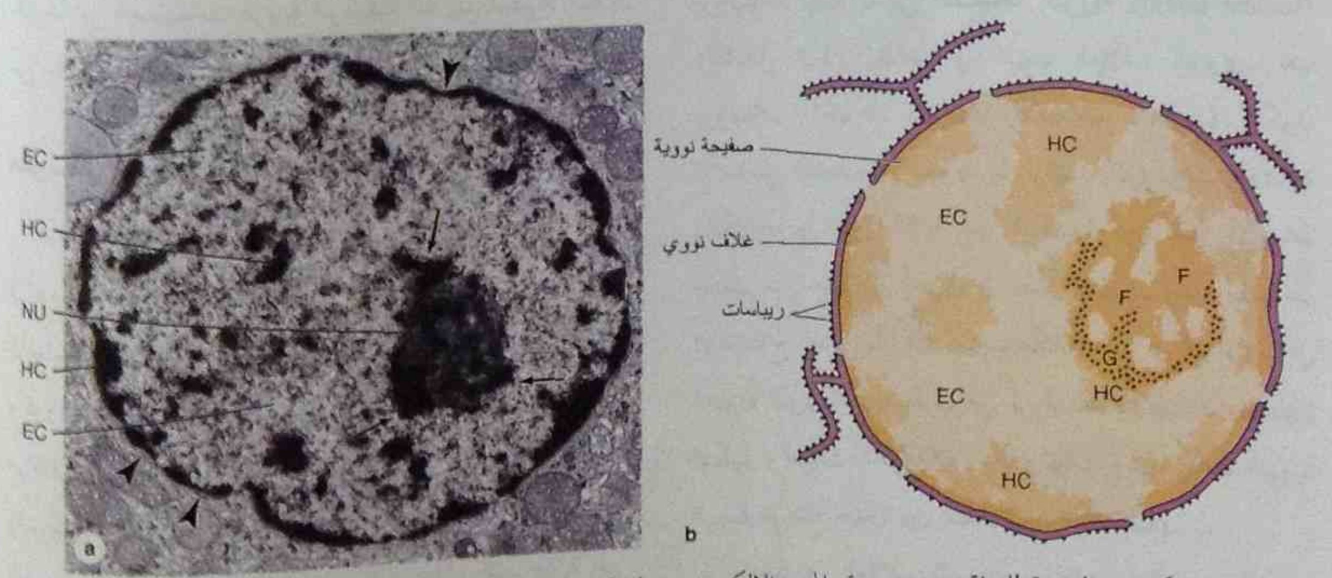
تظهر النواة بالمجهر الالكتروني محاطة بغشاءين متوازيين مفصولين عن بعضهما بمسافة ضيقة (30-50 نانومتر) تدعى **المسافة حول النووية** Perinuclear space (الشكل 3-2). يشكل زوج الأغشية والمسافة الموجودة بينها **الغلاف النووي**. تلتصق جسيمات ريبية بغشائه الخارجي مما يشير إلى وجود تواصل بين الغلاف النووي والشبكة الهيولية الداخلية. ترتبط بالغشاء الداخلي للغلاف النووي شبكة من بروتينات ليفية تدعى **الصفيحة النووية** Nuclear lamina (الشكل 3-1) تساهم في تثبيت الغلاف النووي. تعد بروتينات الخيوط المتوسطة **لامينات** Lamins المكون الأساسي للصفيحة النووية إذ ترتبط بالبروتينات الغشائية والكروماتين في الخلايا غير المنقسمة. إن هذا الارتباط منتظم من خلية إلى أخرى في نفس النسيج، وهذا ما يدعم الاستنتاج القائل بأن للصبغيات مكاناً محدداً في النواة (مازال احتواء النوى على مطرق من بروتينات ولامينات Lamins لتنظيم وتحريك الكروماتين والبروتينات والبروتينات النووية الريبية موضع جدل بين علماء بيولوجيا الخلية).

يوجد في الغلاف النووي مسافات خالية من الشحم تدعى **معقدات المسام النووي** Nuclear pore complexes (NPC's) ناتجة عن اتحاد الغشاء الداخلي والخارجي في أماكن محددة من الغلاف النووي. تحتوي المسامات على آلية تنظم الانتقال الثنائي بين النواة والهيولى. تحتوي نواة

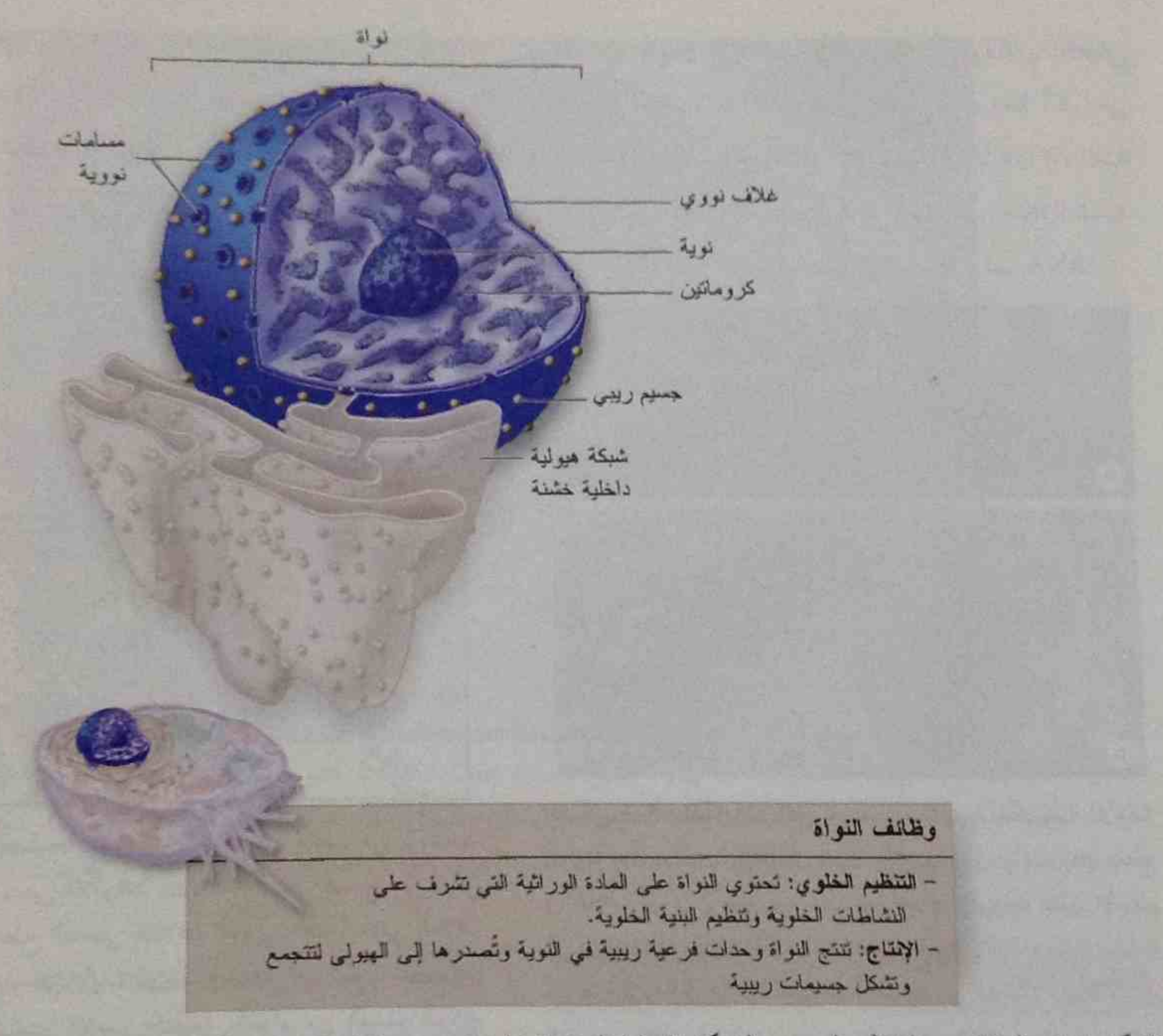
خلية الثديات النموذجية نحو 3000-4000 مسام. يتركب بروتينات NPC أو البورينات النووية Nucleoporins
كل مسام من وحدات فرعية ونحو 30 نوعاً مختلفاً من (الشكل 3-7).



الشكل 3-1: نوى الخلايا الكبيرة والنشيطة. تحتوي الخلايا الكبدية على نوى كبيرة واضحة التلون، تتوضع في مركز الهيولى، يوجد فيها نويتان أو أكثر وهذا مؤشر على تصنيع بروتينـــي غزير. معظم الكروماتين هو من النوع شاحب اللون أو كروماتين حقيقي إذ تظهر فيه مساحات صغيرة ذات تلون داكن تمثل كروماتين مغاير منتشر في أرجاء النواة والسطح الداخلي للغلاف النووي. يسمح الكروماتين المغاير رؤية حدود النواة بسهولة في أثناء فحصها بالمجهر الضوئي. لاحظ وجود نواتين في خلية واحدة وهي ظاهرة شائعة في الخلايا الكبدية. تكبير 500، صبغةPT.



الشكل 3-2: المكونات البنيوية للنواة. (**a**): صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ لنواة خلية نموذجية تُظهر بوضوح كروماتين مغاير كثيف (HC) وكروماتين حقيقي منتشر (EC). يشير السهم إلى كروماتين مغاير مرتبط بالنوية حول النوية (NU). يشير رأس السهم إلى المسافة النووية بين غشاءي الغلاف النووي. لاحظ وجود منطقة كثيفة رقيقة على السطح الداخلي للغلاف النووي تحتوي على صفيحة نووية والكثير من الكروماتين المغاير. تكبير غشاءي 26,000. (**b**) رسم تخطيطي لنواة خلية يوضح الغلاف النووي المكون من غشاءين منفصلين عن بعضهما بمسافة حول نووية. يرتبط بالغشاء الخارجي جسيمات ريبية متواصلة مع الشبكة الهيولية الخشنة. لاحظ التحام غشاءي الغلاف النووي في العديد من الأماكن لتشكيل المسامات النووية. ترتبط تجمعات الكروماتين المغاير (HC) مع شبيكات الصفيحة النووية على السطح الداخلي للغلاف النووي، بينما يبدو الكروماتين الحقيقي (EC) منتشراً داخل النواة. تحتوي النوية على منطقتين مميزتين هما الجزء الحبيبـــي (G) والليفي (F).



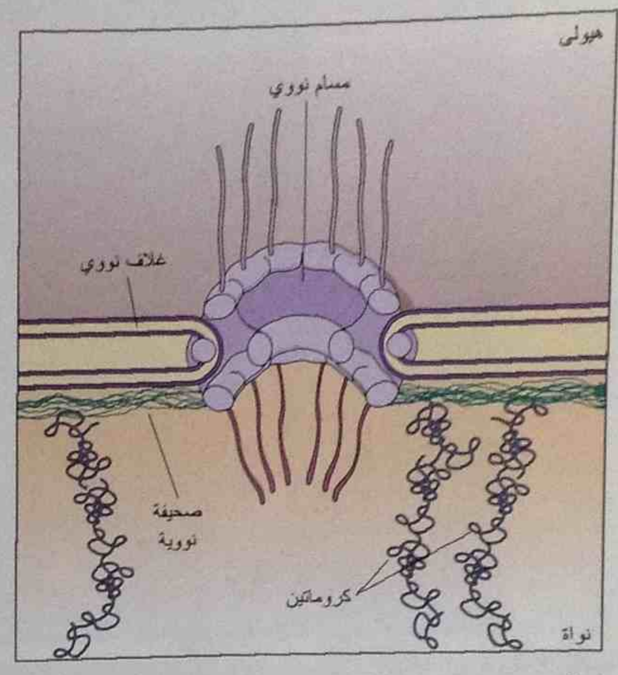
الشكل 3-3: العلاقة بين الغلاف النووي والشبكة الهيولية الداخلية الخشنة. عرض تخطيطي ثلاثي الأبعاد لنواة خلية يظهر نوية كبيرة وتوزع المسامات النووية في الغلاف النووي. يختلف عدد المسامات بشكل كبير بين خلية وأخرى حيث يزداد عدد المسامات في الخلايا النشيطة بتصنيع البروتين.

الكروماتين Chromatin

هو المادة الصبغية في حالة من عدم الالتفاف في نوى الخلايا غير المنقسمة. يمكن تمييز نوعين من الكروماتين في النواة بالمجهر الضوئي والالكتروني تعكس درجة تكثف الصبغيات (الشكل 3-2 و3-3): **كروماتين مغاير** Heterochromatin: كثيف ويظهر بشكل حبيبات خشنة بالمجهر الالكتروني وتجمعات ذات تلون قعدي خفيف بالمجهر الضوئي. **كروماتين حقيقي** Euchromatin: هو الجزء القليل الالتفاف من الصبيغات ويظهر على شكل حبيبات ناعمة منتشرة مرئية بالمجهر الالكتروني وكمناطق ذات تلون قعدي بالمجهر الضوئي. تظهر مناطق الكروماتين المغاير والكروماتين الحقيقي كبقع داكنة وشاحبة في المقاطع النسيجية بالمجهر الضوئي والالكتروني. غالباً ما تستخدم كثافة التلون النووي للكروماتين في تمييز وتحديد نوع الخلايا والأنسجة بالمجهر الضوئي.

يتكون الكروماتين بشكل أساسي من سلاسل ملتفة من DNA مرتبطة ببروتينات أساسية تدعى **الهستونات** Histones والعديد من البروتينات غير الهستونية. تدعى الوحدة البنيوية الأساسية للكروماتين والهيستونات **الجسيم النووي** Nucleosome (الشكل 3-8)، الذي يتألف من لب لثمانية أنواع من الهستونات الصغيرة (نسختين من كل هستون H2A، H2B، H3، H4) محاطة بنحو 150 زوجاً من قواعد الـ DNA. يمتلك الجسيم النووي رابط هستوني كبير (H1) يرتبط بكلٍّ من الـ DNA الملتف

وسطح اللب الهستون. ترتبط سلاسل الجسيمات النووية في الكروماتين بعدة بروتينات غير هستونية متنوعة تمتلك وظائف أنزيمية مختلفة.

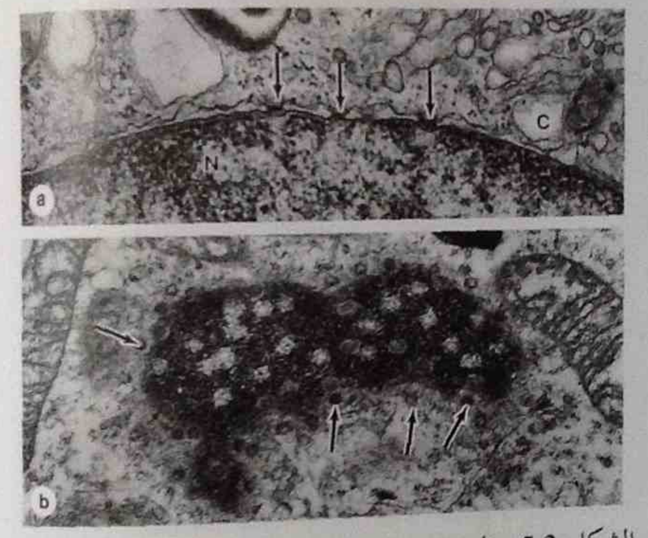


الشكل 3-4: الصفيحة النووية. تتكون من صنف من بروتينات الخيوط المتوسطة تدعى اللامينات Lamins التـي تتجمع على شكل شبكة متاخمة للسطح الداخلي للغلاف النووي. عندما يختفي الغلاف النووي في أثناء المرحلة الأولية للانقسام الفتيلي في الطور التحضيري تبقى بعض بروتينات اللامين ملتصقة بأجزاء من الغشاء النووي الداخلي وتعود للتجمع لإعادة تشكل غلافين نوويين للنواتين الجديدتين بعد انقسام الخلية مباشرة. تحتوي الصفيحة النووية على أماكن ارتباط بالكروماتين مما يساعد في تنظيم الكروماتين في النواة. يختفي الكروماتين في فتحات الغلاف النووي التـي تدعى معقدات المسام النووي.

يلتف DNA المرتبط بالجسيمات النووية بعدها بشدة أكثر في المرحلة اللاحقة من تشكل الكروماتين مشكلاً ليفاً قطره 30 نانومتر. ما تزال آلية هذا الالتفاف غير مفهومة تماماً. يحدث التفاف شديد للكروماتين في المراحل المتقدمة ويبدو كبنـى ملونة تشاهد بالمجهر تدعى **الصبغيات** Chromosomes، تلعب دوراً في الانقسام الفتيلي والمنصف في أثناء تكثف الكروماتين (الشكل 3-9).

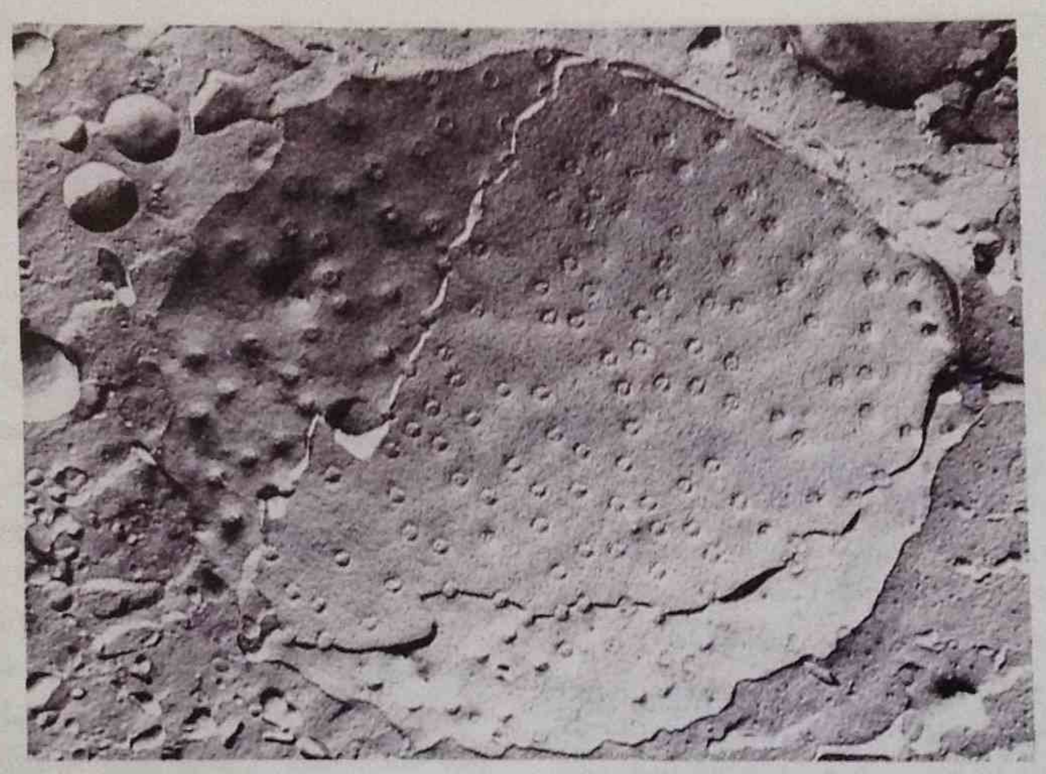
يشير شكل الكروماتين في النواة إلى نشاط الخلية. عموماً الخلايا الحاوية على نواة شاحبة أكثر نشاطاً في تصنيع البروتينات من الخلايا الحاوية على نواة كثيفة داكنة.

يوجد في النوى الشاحبة الكثير من الكروماتين الحقيقي والقليل من تجمعات الكروماتين المغاير ومساحة أكبر من الـ DNA لاستنساخ RNA. إن نوى الخلايا الداكنة الغنية بالكروماتين المغاير الكثيف يكون فيها الـ DNA شديد الالتفاف لذا فمن الصعوبة حدوث استنساخ لـ RNA.



الشكل 3-5: المسامات النووية. صورة مجهرية إلكترونية للأغلفة النووية والمسامات النووية بين النواة (N) والهيولى (C). (**a**) مقطع في غلاف نووي يوضح بنية غشاءي الغلاف النووي، تشير الأسهم إلى البروتينات الكثيفة المكونة للغلاف النووي. لاحظ وجود صفيحة نووية وكروماتين مباشرة تحت الغلاف النووي ما عدا منطقة المسام النووي. (**b**) مقطع تماسي (عرضي) في الغلاف النووي يظهر معقدات مسام نووي كثيفة إلكترونياً (الأسهم) وبقع شفافة (نيرة) في الكروماتين المغاير المحيطي تمثل مناطق داخلية المسامات. تكبير 80,000.

أظهرت الدراسات الدقيقة بأن نوى خلايا الثدييات المحتوية على كتلة من الكروماتين المغاير غالباً ما تكون في الخلايا الجسمية للإناث وليس للذكور. يمثل الكروماتين المغاير تجمع **للكروماتين الجنسي** Sex chromatin وهو إحدى صبغيات X الموجودة في خلايا الأنثى (الشكل 3-10). يبقى الصبغي X المكون للكروماتين الجنسي ملتفاً بشدة ومرئياً بين دورات الانقسام الفتيلي بينما يكون الصبغي X الآخر غير ملتف وغير مرئي. الكروماتين المغاير هو كروماتين جنسي معطل استنساخياً. يوجد في الذكر صبغي X وصبغي Y. كالصبغيات الأخرى، الصبغي X في الطور البينـي غير ملتف وغير مرئي في الذكر. تشمل عملية تعطيل الصبغي X عدداً من تحورات كيميائية نوعية لهستوناته.



الشكل 3-6: المسامات النووية بالكسر التجميدي (التشميد): صورة مجهرية الكترونية لخلية معوية تظهر غشاءي الغلاف النووي والمسامات النووية. لاحظ حدوث كسر جزئي بين غشاءي الغلاف النووي (اليسار) وبشكل أكبر داخل الغلاف النووي مع اختفاء الكروماتين. يُشاهد بوضوح حجم وتوزع معقدات المسام النووي. تشرف معقدات المسام النووي على آليات تنظيم دخول وخروج الجزيئات الكبيرة بين الهيولى والنواة بشكل محكم في كلا الاتجاهين.

التطبيق الطبي

إن لدراسة الكروماتين الجنسي أهمية في الكشف عن الجنس الجيني في المرضى الذين لديهم أعضاء تناسلية خارجية يصعب تحديد جنسها كالخنوثة والخنوثة الكاذبة. يساعد تحليل الكروماتين الجنسي بدراسة الشذوذات المسؤولة عن الكروماتين الجنسي كمتلازمة كلينفلتر Klinefelter المرافقة لشذوذات الخصية وغياب النطاف وأعراض أخرى مرتبطة بوجود صبغيات XXY.

تحتوي الصبغيات X وY على جينات تحدد نوع الجنس في الأشخاص ذكر أم أنثى. معظم خلايا جسم الإنسان هي خلايا جسمية تحتوي على 22 زوجاً من **الأجسام الذاتية** (الصبغيات الجسمية) وزوج من الصبغيات الجنسية. يحتوي كل 23 زوجاً صبغياً على صبغي واحد من الأم وآخر من الأب. تدعى أفراد كل زوج صبغي **بالنظير أو نديد** Homologous وعلى الرغم من كونهما من والدين مختلفين إلا أنهما يحتويان على أشكال مختلفة لنفس الجينات. الخلايا الجسمية هي خلايا ذات صيغة صبغية **مزدوجة** لكونها تحتوي صبغيات مزدوجة. أطلق علماء الوراثة على الخلايا ذات الصيغة الصبغية المزدوجة $2n$، يشير حرف n إلى عدد الصبغيات المفردة في خلايا الكائنات الحية، فعلى سبيل المثال، في الإنسان $n = 23$. إن النطفة والخلية البيضية ذات صيغة صبغية **مفردة** تحتوي على نصف عدد الصبغيات (n). ينفصل كل زوج من الصبغيات في أثناء الانقسام المنصف.

عند دراسة الصبغيات عادة ما تُزرع الخلايا في أنابيب احتبار ويوقف انقسامها في الطور الاستوائي باستخدام الكُولْشيسين Colchicines الذي يرتبط مع التوبولين مؤدياً إلى تمزق النبيبات الدقيقة في الخلية. تُغمس الخلايا المتوقفة عن الانقسام بعدها في محلول منخفض التوتر مما يودي إلى انتفاخ الخلايا وبعدها تُلون بعدة طرائق وتُبسط الخلايا بين الشريحة وغطائها، ثم تفحص الصبغيات الانقسامية في نواة واحدة بالمجهر الضوئي. تُؤخذ صور وتقطع الصبغيات بشكل مفرد من الصور ومن ثم تُرتب بشكل منتظم مشكلةً

النمط النووي، ثم يتم تحليل الأشرطة الصبغية الملونة (الشكل 3-11).

التطبيق الطبي

*إن دراسة عدد وصفات الصبغيات في شخص ما تُعرف **النمط النووي** Karyotype. أظهرت دراسة الأنماط النووية وجود تبدلات صبغية مرافقة للأورام وسرطانات الدم والعديد من الأمراض الوراثية.*

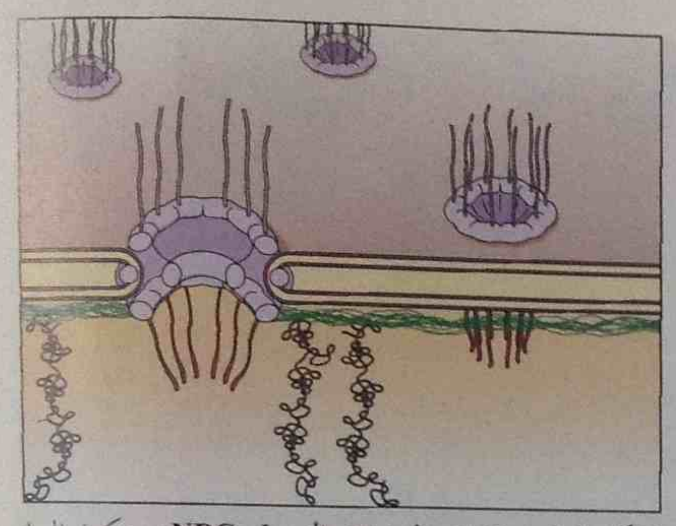
إن استخدام التقنيات المتطورة في تقطيع الصبغيات عرضياً بشكل تفريقي على شكل شرائط ملونة تسمح بدراسة الصبغيات بدقة أكثر واختفاء الجينات وتبدل أماكنها. تعتمد هذه التقنيات أساسياً على دراسة الصبغيات تم معالجتها مسبقاً بمحلول ملحي أو أنزيمي وتلوينها بملونات متألقة أو باستخدام طريقة المسحة الدموية الملونة بصبغة جيمسا. تمتلك تقنية التهجين المكاني المتألق أهمية في تحديد تسلسل DNA (جينات) في الصبغيات.

النوية Nucleolus

بنية كروية الشكل أساسية التلون موجودة في نوى الخلايا النشيطة بتصنيع البروتينات (الشكل 3-12). لا يعزى التلون القعدي الشديد للنوية إلى الكروماتين المغاير ولكن إلى تركيز RNA الريبـي الكثيف الذي يُستنسخ ويعالج ليشكل معقدات من وحدات فرعية ريبية في المنطقة النووية. يرتبط وجود النوية دائماً بنوى الخلايا المُصنعة للبروتينات من أجل النمو أو الإفراز. تتكون النوية من مناطق مميزة لها صفات تلوينية مختلفة بالمجهر الالكترونـي (الشكل 3-13). يرتبط RNA الريبـي الذي يصنع ويتحور في النوية بشكل سريع مع العديد من البروتينات الريبية القادمة من الهيولى من خلال المسامات النووية، تنتقل بعدها الوحدات الريبية الصغيرة والكبيرة الجديدة إلى الهيولى عبر المسامات النووية.

التطبيق الطبي

في الخلايا النشيطة المصنعة للبروتينات وخلايا الأورام الخبيثة سريعة النمو تُشاهد نويات كبيرة الحجم. تختفي النوية في أثناء الطور التحضيري من الانقسام الفتيلي وتعود للظهور ثانيةً في الطور النهائي من الانقسام الفتيلي

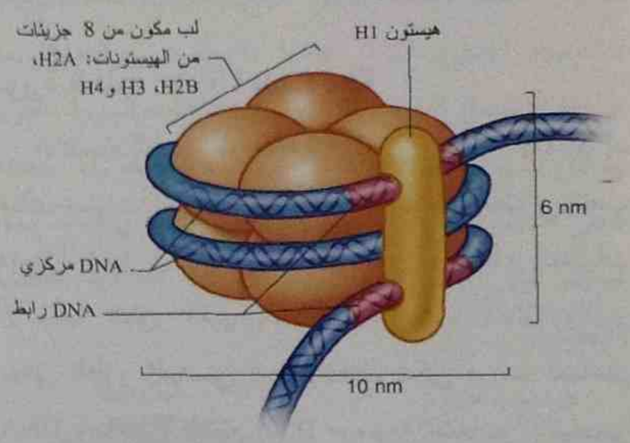


الشكل 3-7: معقدات المسامات النووية (NPC). يتكون المسام النووي من بروتينات عابرة للغشاء وبروتينات أخرى تشكل حلقة ثمانية الوجوه وخيوط تمتد في كلا الهيولى والنواة. يحتوي كل معقد نحو 30 بروتيناً مختلفاً يطلق عليها **بورينات نووية**. تتجمع العديد من نسخ البورينات النووية لتشكل معقد ثمانـي الوجوه للمسام النووي. الغلاف النووي غير نفوذ للشوارد والجزيئات بمختلف أحجامها. يحدث التبادل بين الهيولى والنواة من خلال المسامات النووية. تعبر الشوارد والجزيئات الصغيرة من خلال المسام النووي عن طريق الانتشار المنفعل. تدخل الجزيئات الكبيرة والمعقدات الجزيئية على مرحلتين: أولاً ترتبط بروتينات ذات تسلسل أمينـي معروف تدعى **إشارات التموضع النووي** Nuclear localization signals بمستقبلات لدخول البروتينات الذوابة ، يلتصق المعقد الناجم عن عملية الارتباط بخيوط البورينات النووية على السطح الهيولى لمعقد المسام النووي. ثانياً ينتقل البروتين عبر الغلاف النووي بتفاعلات منخفضة التجاذب وسلسلة مواضع ارتباط منفصلة على طول خيوط البورينات النووية؛ يبدأ الانتقال من الوجه الهيولى للمسام النووي ثم في المسام النووي نفسه وبعدها في الجانب النووي. يحتاج تحرر البروتين المحمول في البورينات النووية إلى داخل النواة إلى طاقة ناتجة عن حلمهة ثُلاثيُّ فُسفات الغوانُوزين GTP. يعتمد خروج الوحدات الفرعية الريبية وRNA من النواة على آلية مشابهة لخروج الإشارات النووية والمستقبلات البروتينية المرتبطة بالبورينات النووية.

انقسام الخلية Cell Division

يمكن مشاهدة انقسام الخلية Cell division أي الانقسام الفتيلي Mitosis بالمجهر الضوئي. تنقسم الخلية الأم إلى خلايا وليدة تحتوي على صيغة صبغية مماثلة لخلية الأم. تنقسم الخلية بشكل أساسي عن طريق التضاعف الطولانـي للصبغيات ومن ثم تُوزع الصبغيات في الخلايا الوليدة. يطلق على الطور بين انقسامين فتيليين متتاليين

الطور البينـــي Interphase، يحدث فيه تضاعف لـــ DNA وتبدو النواة كنوى الخلايا المشاهدة في معظم المقاطع النسيجية الروتينية. يقسم الانقسام الفتيلي إلى أربعة أطوار (الأشكال 3-14 و3-15).



الشكل 3-8: مكونات الجسيم النووي. الجسيم النووي بنية تشكل التنظيم الأولي لسلسلة DNA المزدوجة الحرة وتحولها إلى الكروماتين. يحتوي كل جسيم نووي على معقد مركزي ثمانـــي الشكل مكون من أربعة أنواع من الهستونات، نسختين من الهستونات التالية H2A، H2B، H3، H4. يلتف حول اللب الهستونـــي DNA بطول ما يقارب 150 زوجاً من القواعد. يتوضع هستون H1 خارج DNA على سطح كل جسيم نووي. يشبه الـــ DNA المرتبط بالجسيمات النووية في جسم الكائن الحي خيط السبحة الطويل. الجسيمات النووية بنـــى ديناميكية تحتوي على هستون H1 غير مرتبط وDNA غير ملتف يسمح للبروتينات بما فيها عوامل النسخ والأنزيمات بالوصول إلى DNA كل ثانية على الأقل.

الطور التحضيري Prophase: يتكثف الكروماتين المضاعف على شكل أجسام عصوية تدعى الصبغيات. يتكون كل صبغي من كروماتيدين شقيقين (سلسلتين متوازتين من DNA) مرتبطة ببعضها بشدة بشكل طولانـــي. خارج النواة، يحدث انفصال للقسيمات المركزية ومريكزاتها وتهاجر إلى الأقطاب المقابلة للخلية. تتضاعف القسيمات المركزية والمريكزات في أثناء الطور البينـــي. تظهر النبيبات الدقيقة للمغزل الانقسامي بشكل تلقائي بين القسيمات المركزية وتختفي النوية نتيجة توقف النشاط الاستنساخي. يتفكك الغلاف النووي في مرحلة متأخرة من هذا الطور عندما يتم إضافة مجموعة الفوسفور إلى بروتينات الصفيحة النووية والغشاء النووي الداخلي. تتفكك الصفيحة النووية ومعقدات المسام النووي وتختفي بروتينات الصفيحة النووية والحويصلات الغشائية في العصارة الخلوية والشبكة الهيولية.

الطور الاستوائي Metaphase: ترتبط الصبغيات الكثيفة بنبيبات المغزل الانقسامي (الشكل 3-14 و3-16) في منطقة تحتوي معقدات بروتينية كثيفة كبيرة تدعى **مراكز حركية** Kinetochores تتوضع في منطقة محددة في كل كروماتيد تدعى **القسيم المركزي** Centromere. تتحرك الصبغيات بعدها إلى المستوى الاستوائي في الخلية وتصبح الخلية كروية الشكل. تتواصل النبيبات في المركز الحركي المرتبطة بالكروماتيدات الشقيقة مع القسيمات المركزية في الأقطاب المقابلة للمغزل الانقسامي.

الطور الانفصالي Anaphase: تنفصل الكروماتيدات الشقيقة عن بعضهما وتنسحب ببطء من مراكزها الحركية باتجاه القطب المقابل بوساطة بروتين النكسين المحرك على طول النبيبات الدقيقة. تبتعد أقطاب المغزل عن بعضها خلال هذا الطور.

الطور النهائي Telophase: تتشكل مجموعتان من الصبغيات في أقطاب المغزل وتعود إلى وضعها غير الكثيف. تتوقف بلمرة النبيبات الدقيقة للمغزل ويبدأ الغلاف بإعادة التشكل حول كل مجموعة من الصبغيات الوليدة. تتطور حلقة تقلصية Contractile bag تشبه الحزام تحتوي على خيوط أكتين مرافقة لخيوط الميوزين في الجزء المحيطي للهيولى في خط استواء الخلية الأم. يحدث تضيق في الحلقة القلوصية في أثناء تحرك الخلايا في نهاية الطور النهائي مشكلةً ثلماً انشطارياً Furrow cleavage يتابع مسيره إلى أن تنقسم الهيولى وعضياها إلى خليتين وليدتين لكل منهما نواة.

إن معظم الأنسجة في حالة تجدد خلوي دائم وذلك بسبب استمرار الانقسام الخلوي وموت الخلايا المستمر. أما النسيج العصبـــي وخلايا العضلة القلبية فإن مقدرتها على التجدد تكون منخفضة بسبب انعدام انقسام خلاياها بعد الولادة. يختلف معدل تجدد الخلايا بشكل كبير من نسيج إلى آخر. فعلى سبيل المثال، تتجدد ظهارة الأمعاء والبشرة بمعدل عالٍ بينما معدل التجدد في البنكرياس والغدة الدرقية

يكون بطيئاً. من الصعوبة بمكان تحديد الخلايا الانقسامية بشكل دقيق في المقاطع النسيجية في أعضاء البالغين ولكن يمكن تمييزها في الأنسجة ذات التجدد الخلوي السريع من خلال تكثف الكروماتين في خلايا هذه الأنسجة.

دورة الخلية The Cell Cycle

الانقسام الفتيلي هو ظاهرة مرئية لانقسام الخلية، إلا أن هناك عمليات أخرى لا يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي تلعب دوراً أساسياً في تضاعف الخلية. من بين هذه العمليات الأساسية الطور الذي يتضاعف فيه الـ DNA والذي يدعى **الطور البينـــي** Interphase. يمكن دراسة تضاعف DNA باستخدام طلائع DNA موسومة بمشعات كالثيميدين [^{3}H] أو نظائر الثيميدين في الخلية ثم تقصي أثرها بالطرق البيوكيميائية والتصوير الشعاعي الذاتـــي والمناعة الكيميائية النسيجية. تدعى الفترة بين الطور البينـــي والانقسام الفتيلي **الدورة الخلوية**، يوجد الطور البينـــي في معظم الأنسجة التـــي تتجدد خلاياها.

تتضمن الدورة الخلوية أربعة أطوار مميزة وهي الانقسام الفتيلي وثلاث فترات للطور البينـــي ويطلق عليها: **طور G_1** الفترة الزمنية بين الانقسام الفتيلي وطور تركيب DNA، **طور S** طور تركيب DNA، **طور G_2** الفترة الزمنية بين تضاعف (تركيب) DNA والانقسام الفتيلي التالي. توضح الأشكال 3-18 و3-19 الأوقات التقريبية التـــي تستغرقها هذه الأطوار في الخلايا البشرية سريعة الانقسام في الإنسان. يحدث في مرحلة G_1 عملية تصنيع نشيطة لـ RNA والبروتينات بما فيها البروتينات التـــي تتحكم بالدورة الخلوية.

الشكل 3-9: تحول DNA إلى كروماتين. يمر الكروماتين بالعديد من مراحل التجمع في أثناء تكثف الكروماتين في الطور التحضيري من الانقسام الفتيلي. على الرغم من ذلك ما تزال الارتباطات البروتينية التـــي تحدث في كل مرحلة غير مفهومة تماماً. في أثناء عملية تشكل الكروماتين يتوقف النشاط الوراثي بشكل كامل وتخضع الهستونات لتعديلات كيميائية بطرائق مختلفة. يظهر الرسم التخطيطي العلوي حلزون DNA مضاعف (2 nm) يرتبط بالهستونات لتشكيل خيوط الجسيمات النووية (11 nm) التـــي تتصل مع DNA على شكل خيط السبحة. تتفاعل الجسيمات النووية بطريقة ما تزال غير مفهومة لتشكل ليفاً أكثر تكثفاً (30 nm). تتكثف الخيوط أكثر لتشكل خيوطاً قطرها 300-700 nm. تثبت عرى الكروماتين شديدة الالتفاف في هذه المراحل بتفاعلات مع معقدات بروتينية مكونة من **كونديسينات** Condensins. يتشكل في النهاية، هيكل مركزي في المحور الطويل لكل كروماتيد. يظهر الرسم التخطيطي السفلي صبغياً في الطور الاستوائي والذي يُظهر أقصى تجمع (تكدس) للـ DNA. يتكون الصبغي من كروماتيدين شقيقين مثبتين في نقطة ضيقة تدعى القسيم المركزي.

تستعيد الخلية حجمها بعد أن انخفاضها إلى النصف بالانقسام الفتيلي. تتصف مرحلة S بتركيب الـ DNA والهستونات وبداية مضاعفة الجسيمات المركزية. المرحلة G_2 قصيرة نسبياً يحدث فيها تجمع للبروتينات الضرورية للانقسام الفتيلي. تبدأ الخلايا بالتخصص والتمايز بعد مرحلة الانقسام الفتيلي. قد تتوقف نشاطات الدورة الخلوية بشكل دائم أو مؤقت ويطلق على هذه **المرحلة** G_0. تتجدد بعض الخلايا المتمايزة تحت ظروف معينة كما في الكبد بينما يحدث تمايز انتهائي في خلايا أخرى كالخلايا العصبية والعضلية.

الشكل 3-10: الكروماتين الجنسي. يتعطل ويتكثل أحد صبغيي X في خلايا الأنثى لتشكيل كروماتين مغاير يدعى **الكروماتين الجنسي**. تظهر الصفات الشكلية للكروماتين الجنسي بوضوح في الخلايا الظهارية للفم والعدلات عند المرأة. **الشكل الأيسر**: يبدو الكروماتين الجنسي في الظهارة الفموية على شكل حبيبات صغيرة ملتصقة بالغلاف النووي. هذه الخلايا السطحية الشدقية في الخديين عادة ما تستخدم في دراسة الصبغي الجنسي أو كمصدر مناسب لتحليل DNA في الخلايا المنواة. **الشكل الأيمن**: يظهر كروماتين له شكل عصا الطبلة يبرز من النواة المفصصة في العدلات وهي صفة مميزة لهذه الخلايا. يتعطل الكروماتين المغاير للصبغي X وراثياً مشكلاً كروماتيناً جنسياً، يطلق عليه أحياناً **جسم بار** Barr bodies نسبةً للعالم الأول الذي اكتشفه في خلايا الأنثى.

تحفز إشارات بروتينية تدعى **محفزات الانقسام أو عوامل النمو** Growth factors في الوسط خارج الخلوي استمرار الدورات الخلوية بعد الانقسام الفتيلي دون المرور بمرحلة G_0 من خلال تنشيط مستقبلات سطح الخلية. تتجمع البروتينات والمواد الغذائية اللازمة لتضاعف DNA وعندما تتوفر (في نقطة التقييد) يبدأ الـ DNA بالتضاعف.

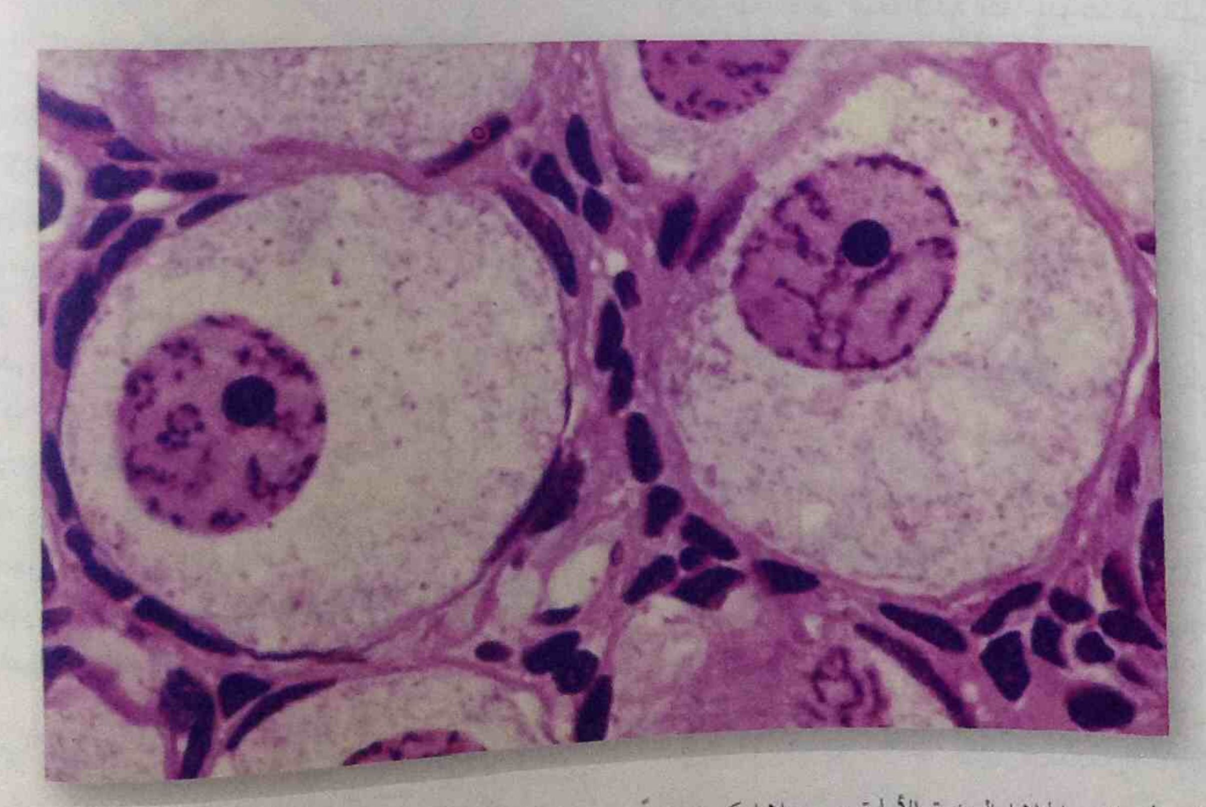
يشرف على عملية دخول وتقدم كل طور من الدورة الخلوية مجموعة من البروتينات مثل **سيكلين** Cyclin **وسيكلين معتمد على أنزيم كيناز** Cyclin-Dependent Kinases (CDKs) وهي بروتينات مفسفرة بمعقدات أخرى مختلفة (مثل اللامينات النووية في بداية الانقسام الفتيلي). تشارك نشاطات خلوية مختلفة في أطوار معينة من الدورة الخلوية.

التطبيق الطبي

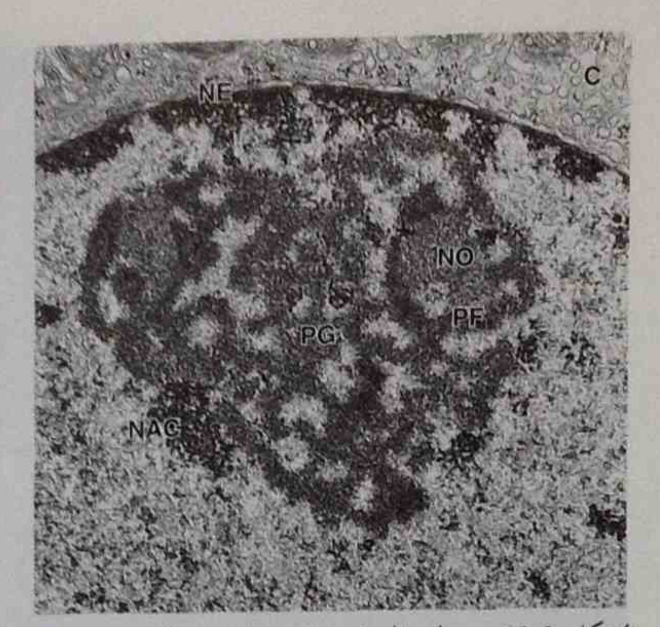
تستخدم بعض عوامل النمو في المعالجة الطبية، فعلى سبيل المثال يستخدم عامل النمو الإريثرويوتين Erythropotin لتحفيز تكاثر وتمايز واستمرار حياة أرومات خلايا الدم الحمراء في نقي العظام .

يشرف على استمرار وتقدم الدورة الخلوية العديد من الإشارات. تثبط هذه الإشارات حدوث دورات انقسامية تحت ظروف معينة غير مناسبة. ينتج عن حدوث أذى أو إصابة DNA توقف الدورة الخلوية في G_1 في نقطة تقييد DNA وأيضاً في مرحلة S أو في نقطة التفتيش G_2. يسمح توقف الدورة الخلوية في G_1 بترميم الأذى الحاصل في DNA قبل أن تدخل الخلية طور تركيب DNA، ولا يحدث تضاعف لـ DNA المصاب بأذى. إذا لم يتم تصحيح المشكلة في أيٍّ من نقاط التفتيش عند توقف الدورات الانقسامية فإن بروتينات أو مورثات مثبط الورم P53 يتم تنشيطها ويتغير اتجاه نشاط الخلية نحو الانتحار أو الاستماتة. غالباً ما تحدث طفرة في الجين المشفر لـ P53 في الخلايا السرطانية وبالتالي تنخفض مقدرة الخلية على كشف أو ترميم الأذى في DNA. ينتج عن توريث DNA المصاب بأذى إلى الخلايا الوليدة زيادة ظهور طفرات بشكل متكرر وعدم استقرار عام في الجينوم والذي قد يساهم في تطور السرطان.

الشكل 3-11: التنميط النووي. تُحضر مقاطع التنميط النووي في الإنسان بتلوين وتصوير الصبغيات في الخلايا بعد إيقاف الانقسام الفتيلي بالكولشيسين. يتم اختيار نوى الخلايا التي تحتوي على صبغيات مفردة كثيفة للغاية لتحليل التنميط النووي. يتم بعدها قطع الصبغيات المفردة وإلصاقها مع بعضها لدراستها. تبدو الصبغيات كشرائط بعد تلوينها بملونات نوعية مما يسهل عملية تحديد هويتها ويظهر العلاقة ما بين أنماط الشرائط والشذوذات الوراثية. لاحظ 22 زوج من الجسيمات الجسمية مرقمة بالترتيب حسب حجمها المتناقص. لاحظ اختلاف حجم وشكل الصبغيات الجنسية X وY.



الشكل 3-12: النويات. الخلايا البيضية الأولية هي خلايا كبيرة جداً فيها نوى دائرية تحتوي على كروماتين حقيقي، يزداد حجمها بازدياد نشاطها، تقوم بتصنيع الكثير من البروتينات والجسيمات الريبية. تحتوي كل نواة على نوية متطورة جداً شديدة التلون القعدي نظراً لاحتوائها على تراكيز عالية من RNA الريبي في منطقة صغيرة في العصارة النووية. تحتوي بعض الخلايا على نوية كبيرة جداً أو عدة نويات صغيرة، مسؤولة عن استنساخ ومعالجة RNA الريبي. عندما يبدأ تكثف الصبغيات تتوقف الخلايا البيضية الأولية عن الانقسام لفترة طويلة جداً في الطور التحضيري للانقسام المنصف. تبدو أجزاء من الصبغيات الكثيفة كمادة ملونة في مقاطع النواة. يحصل الانقسام المنصف في الخلايا البيضية فقط قبل حدوث الإباضة.



الشكل 3-13: مناطق النوية. يظهر بالمجهر الالكتروني النافذ مناطق مختلفة في نويات الخلايا المفحوصة. يمكن تحديد الأجزاء الكبيرة في النوية كمنطقة أو أكثر شاحبة اللون تحتوي على مُنَظِّم DNA نُوَيّيّ nucleolar organizer - تسلسل لقواعد تشفير RNA الريبي - يوجد خمسة أزواج من الصبغيات تحتوي على منظمات نُوَيّيّة في جينات الإنسان. ترتبط بالمنظمات النُوَيّيّة ألياف بروتينة نووية ريبية متراصة بكثافة (5-10 نانوميتر) **للجزء الليفي للنوية** (PF) الذي يتألف من نسخ أولية لـ RNA الريبي. يتكون **الجزء الحبيبي** للنوية من حبيبات بقطر 15-20 نانوميتر تمثل وحدات فرعية ناضجة ريبية. يرتبط تصنيع البروتينات في هيولى الخلية بالـ RNA الريبي في النوية. تعبر الوحدات الفرعية الريبية إلى الهيولى لتصنيع بروتينات. أحياناً يوجد كروماتين مغاير يدعى الكروماتين المرافق للنوية Nucleolus Associated Chromatin (NAC) كجزء من النوية ولكن أهميته الوظيفية غير معروفة. تكبير 30,000.

الخلايا الجذعية وتجدد الأنسجة

Stem Cells and Tissue Renewal

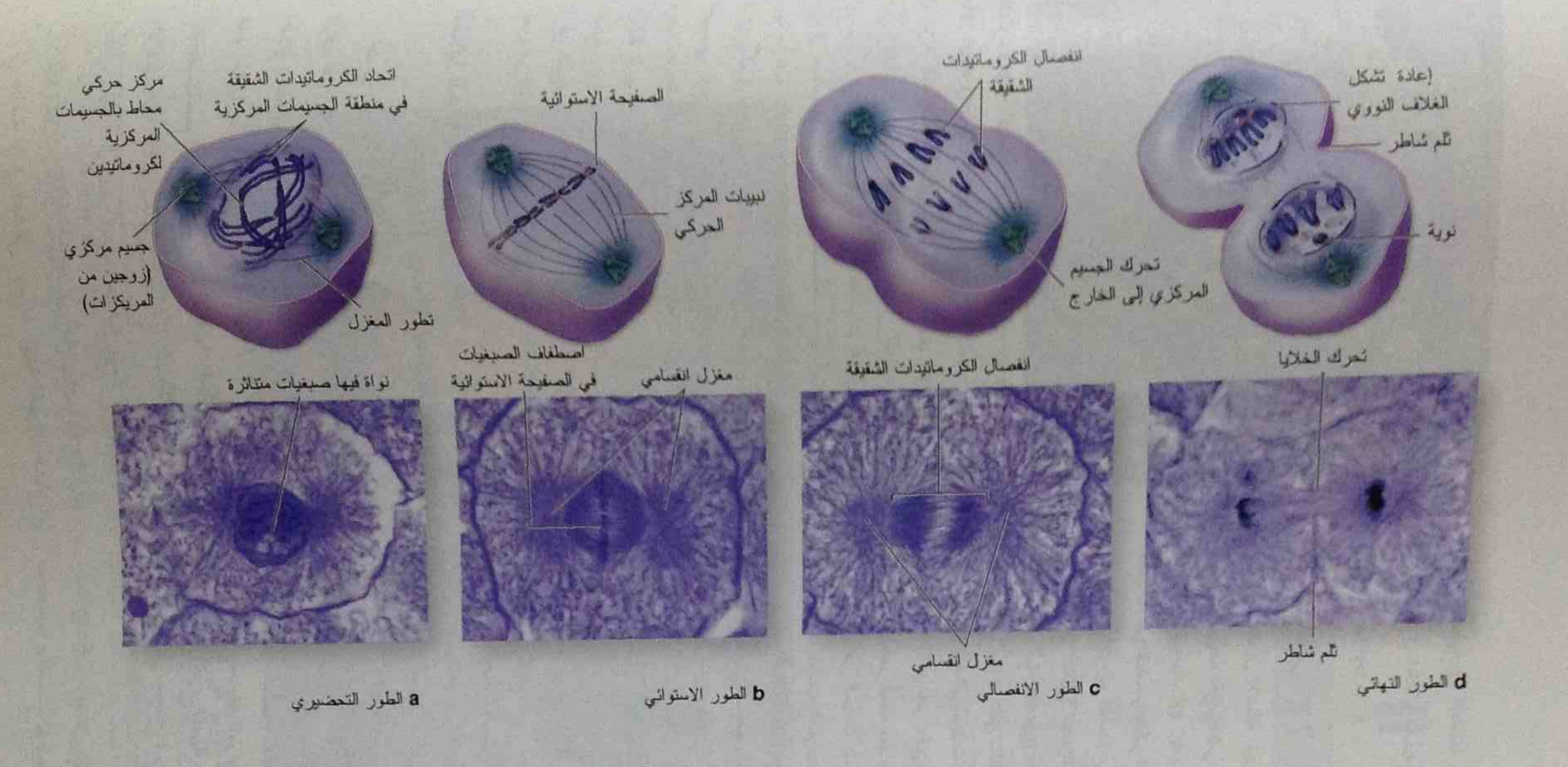
تحتوي العديد من الأنسجة والأعضاء خلال فترة حياة الفرد، على تجمع صغير من خلايا غير متمايزة يطلق عليها **الخلايا الجذعية** Stem cells، تعمل الخلايا الناتجة عن انقسام هذه الخلايا على تجديد الخلايا المتمايزة في الأنسجة حسب الحاجة. تنقسم العديد من الخلايا الجذعية بشكل غير نظامي والانقسامات الناتجة عنها دائماً غير متماثلة نظراً لبقاء إحدى الخلايا الوليدة كخلية جذعية بينما تتمايز الخلايا الأخرى. توجد الخلايا الجذعية في العديد من الأنسجة في أماكن خاصة أو في أعشاش. تساعد البيئة المجهرية أعشاش الخلايا الجذعية في المحافظة على خواصها غير تمايزية مميزة. غالباً ما تكون الخلايا الجذعية نادرة وغير واضحة في المقاطع النسيجية الروتينية.

التطبيق الطبي

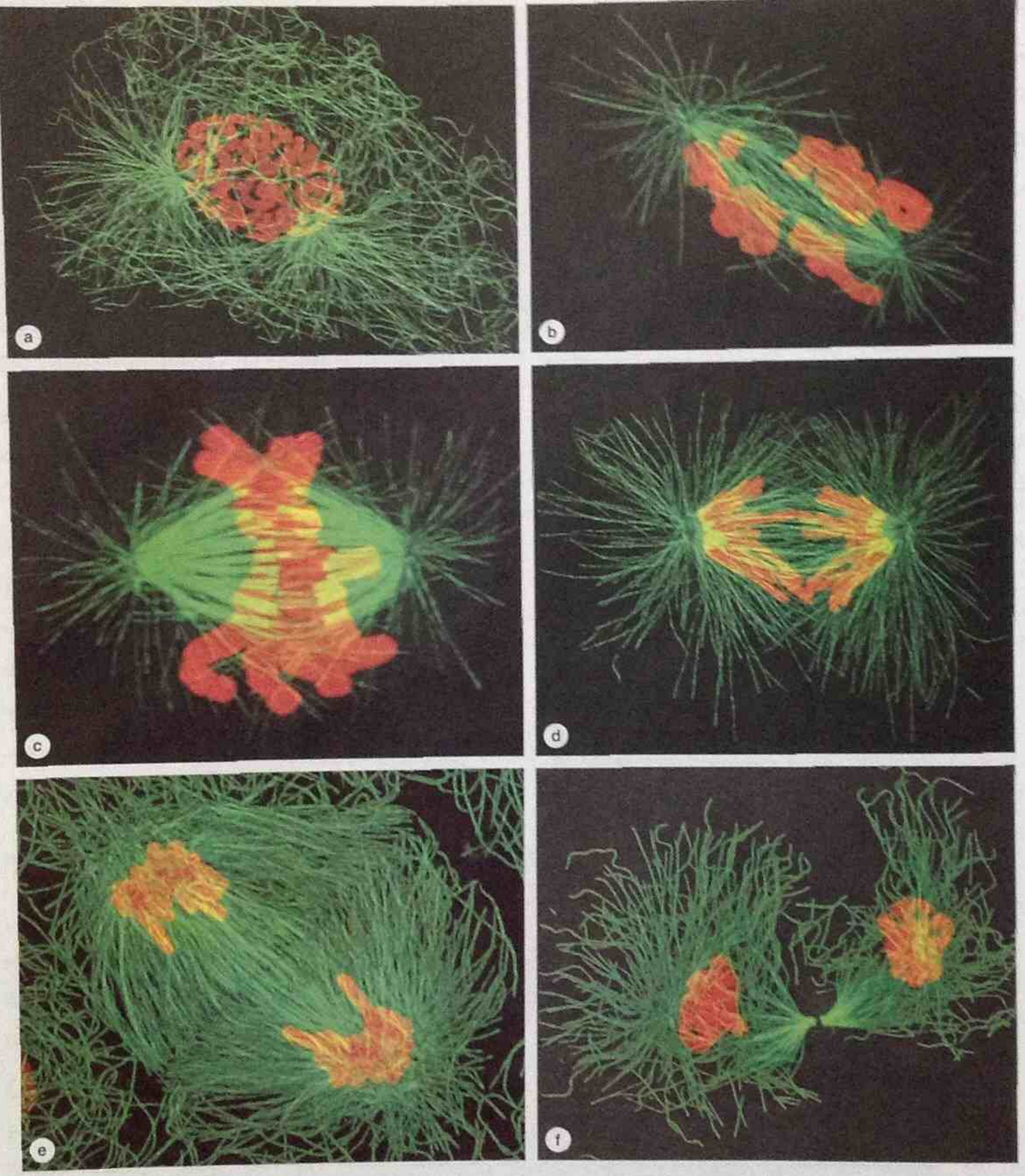
عادة ما تحتوي الأنسجة سريعة النمو كالأمعاء والبشرة على خلايا في مرحلة انقسام فتيلي بينما تخلو الأنسجة بطيئة النمو من الخلايا الانقسامية. إن زيادة عدد الأشكال الانقسامية وظهور شذوذات في الانقسام الفتيلي في الأورام هي من الصفات المهمة للتميز بين الأورام الحميدة والخبيثة سريعة النمو. ينظم عملية تكاثر وتمايز الخلايا مجموعة من الجينات يطلق عليها طلائع الجينات الورمية Protooncogenes . إن تغير بنية أو تعثر هذه الجينات يساعد على تشكل الأورام. يمكن أن تتحول طلائع الجينات الورمية إلى جينات ورمية من خلال حدوث طفرة في تسلسل DNA أو تغير مكان DNA التي تتمثل بحركة الجينات إلى أماكن تحفيز فعالة مما يؤدي إلى تغير الجينات بشكل غير مناسب أو تغير الجينات بشكل دائم. يرتبط ظهور العديد من الأورام وسرطانات الدم بحدوث تغير في الجينات الورمية. تشفر طلائع الجينات الورمية معظم البروتينات المسؤولة عن النشاط الانقسامي بما فيها عوامل النمو النوعية المختلفة والعديد من أنزيمات الكيناز والبروتينات المسؤولة عن إرسال الإشارات لعوامل النمو داخل الخلايا. تم اكتشاف قائمة واسعة ومتنامية من طلائع الجينات الورمية حديثاً.

*تسبب العديد من العوامل (كالمواد الكيميائية، أنواعاً معينة من الإشعاعات والإصابات الفيروسية) أذى في DNA أو طفرات مؤدية إلى تكاثر غير طبيعي للخلايا التي تجاهلت الآليات المنظمة الطبيعية المسيطرة على نمو الخلايا مشكلةً أوراماً. أستخدم مصطلح ورم Tumor سابقاً للإشارة إلى انتفاخ موضعي في الجسم أو التهاب أو تكاثر غير طبيعي للخلايا، بينما يستخدم حالياً كتعبير مرادف لـ Neoplasm أي ورم. يُعرف الورم Neoplasm بأنه كتلة غير طبيعية (شاذة) ناتجة عن تكاثر غير طبيعي للخلايا. إن الأورام إما أن تكون حميدة أو خبيثة حسب خواصها: بطيئة النمو وغير منتشرة (**حميدة** Benign) أو سريعة النمو ولها القدرة على الانتشار في الأنسجة والأعضاء الأخرى (**خبيثة** Malignant). أما مصطلح **سرطان** Cancer فهو مصطلح عام لجميع الأورام الخبيثة.*

ينتج عن التمايز الإجباري للخلايا خلايا جديدة متخصصة مكملـــة لوظيفة النسيج أو العضو بشكل سريع.



الشكل 3-14: أطوار الانقسام الفتيلي. من السهولة مشاهدة ودراسة التغيرات الصبغية في أثناء الانقسام الفتيلي في الخلايا الكبيرة المزروعة أو في الخلايا الكبيرة في المراحل المبكرة لتطور أجنة الفقاريات أو الفقاريات الدنيا بعد إجراء مقاطع فيها. يوضح هذا الشكل مقاطع في خلايا الأرومة القرصية للسمك. **a. الطور التحضيري:** تتحرك القسيمات المركزية إلى الأقطاب المقابلة في الخلية بعد فترة طويلة نسبياً في الطور التحضيري. يحدث تقطع في الغلاف النووي وتتكثف الصبغيات وتصبح مرئية. يحدث أيضاً تضاعف في DNA ويصبح الصبغي مكوناً من كروماتيدين شقيقين يرتبطان في منطقة القسيم المركزي بوساطة معقد بروتينـــي حركي. **b. الطور الاستوائي:** قصير تصطف الصبغيات في مستوى استوائي نتيجة لارتباطها بالنبيبات الدقيقة الحركية التـــي تنشأ من المركز الحركي للقسيمات النووية. **c. الطور الانفصالي:** تنفصل المراكز الحركية وتنسحب الكروماتيدات الشقيقة (الصبغيات) إلى النبيبات الدقيقة باتجاه كل قسيم مركزي. **d. الطور النهائي:** تنقسم الخلية إلى جزأين بتضيق حزم خيوط الأكتين الحزمية في قشرة الخلية وزوال تكثف الصبغيات وتبدأ مجدداً عمليات الاستنساخ ويعود ظهور النويات والصفيحة النووية والأغلفة النووية أيضاً. تكبير 600 صبغة H&E.



الشكل 3-15: صور تألق مناعي لخلايا انقسام فتيلي بالمجهر متحد البؤر: أشكال لمراحل الانقسام الفتيلي المختلفة في خلايا مزروعة بأنابيب الاختبار. لاحظ تلون الصبغيات باللون البرتقالي والنبيبات الدقيقة باللون الأخضر. **a. الطور التحضيري: تحتوي** الصبغيات على DNA مضاعف، يتكون كل صبغي من كروماتيدتين شقيقين، يتحرك المركزين المنظمين للنبيبات الدقيقة (القسيمان المركزيان) باتجاه قطبي الخلية ويرتبط كل منهما بالنبيبات الدقيقة مشكلةً المغزل الانقسامي. **b. الطور ما قبل الاستوائي:** تلتصق الصبغيات بمغزل النبيبات الدقيقة في مراكزها الحركية وتبدأ بالتحرك. **c. الطور الاستوائي:** تصطف الصبغيات في وسط المغزل قرب خط الاستواء وتلتصق النبيبات الدقيقة بالمركز الحركي لكل كروماتيد في الأقطاب المقابلة من المغزل. **d. الطور الانفصالي:** تنفصل الكروماتيدات الشقيقة عن بعضهما لتصبح صبغيات مفصلة ويتم سحبها باتجاه الأقطاب. تنفصل الأقطاب عن بعضها وتصبح نبيبات المراكز الحركية قصيرة. **e. الطور النهائي:** تصل مجموعتا الصبغيات الوليدة إلى الأقطاب المغزلية. **f. الطور الانفصالي المتأخر وتحرك الخلايا:** تشكل حلقة خيوط الميوزين التقلصية المرافقة للأكتين ثلماً شاطراً يقسم الخلية إلى خليتين وليدتين، لكل منهما نواة ومجموعة كاملة من الصبغيات جاهزة للقيام بدورة ثانية من تضاعف DNA.

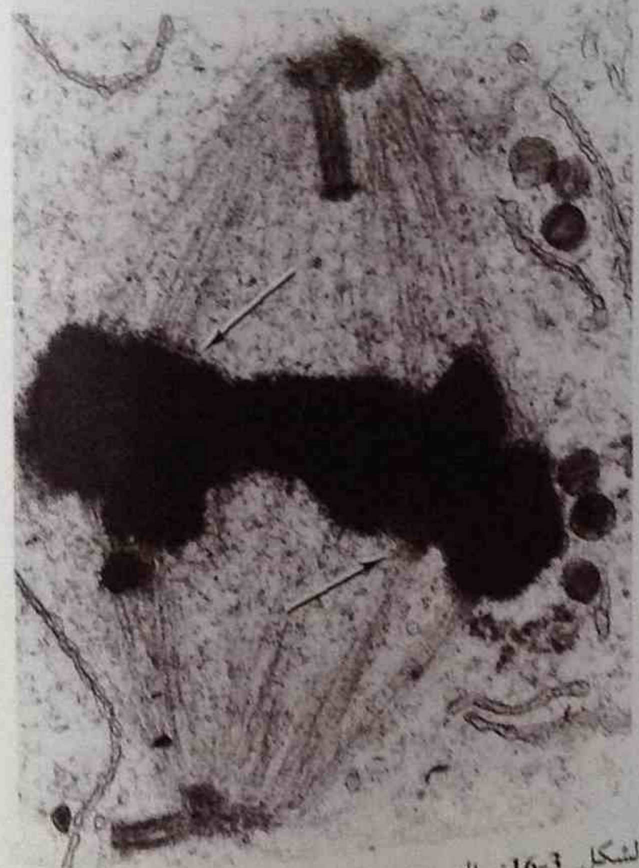
هذا هو حال الأنسجة التـــي تحتوي على مجموعات من *خلايا شديدة الاستقرار أو الثبات* Stable or static cell population والتـــي تُظهر القليل أو تخلو من النشاط الانقسامي الفتيلي الطبيعي. تحافظ العديد من الأنسجة على خلاياها عند تعرضها للأذى من خلال النشاط الانقسامي للخلايا الجذعية الموجودة بين الخلايا المتمايزة وظيفياً. في أنسجة أخرى كالدم والبشرة تصبح خلاياها ***ذات تمايز انتهائي*** Terminally differentiated أي أنها لا تستطيع تجديد دوراتها التكاثرية وتوجد لفترة قصيرة من الوقت. تمتلك مثل هذه الأنسجة عادة مجموعات من *خلايا **سريعة التجدد*** Rapidly renewing cell population والعديد من الخلايا ذات النشاط الانقسامي. معظم هذه الخلايا الانقسامية ليست من الخلايا الجذعية بل هي نسيلة سريعة الانقسام للخلايا المتمايزة (الشكل 3-20). عادة ما يطلق على هذه **خلايا سليفة أو خلايا التضخيم العابر** Progenitor cells or Transit amplifying cells لكونها في حالة عبور على طول المسار من عش الخلية الجذعية إلى حالة متمايزة. نتيجة لتضاعف هذه الخلايا بالانقسام الفتيلي تتوفر أعداد من الخلايا الجديدة في النسيج المتمايز.

الانقسام المنصف Meiosis

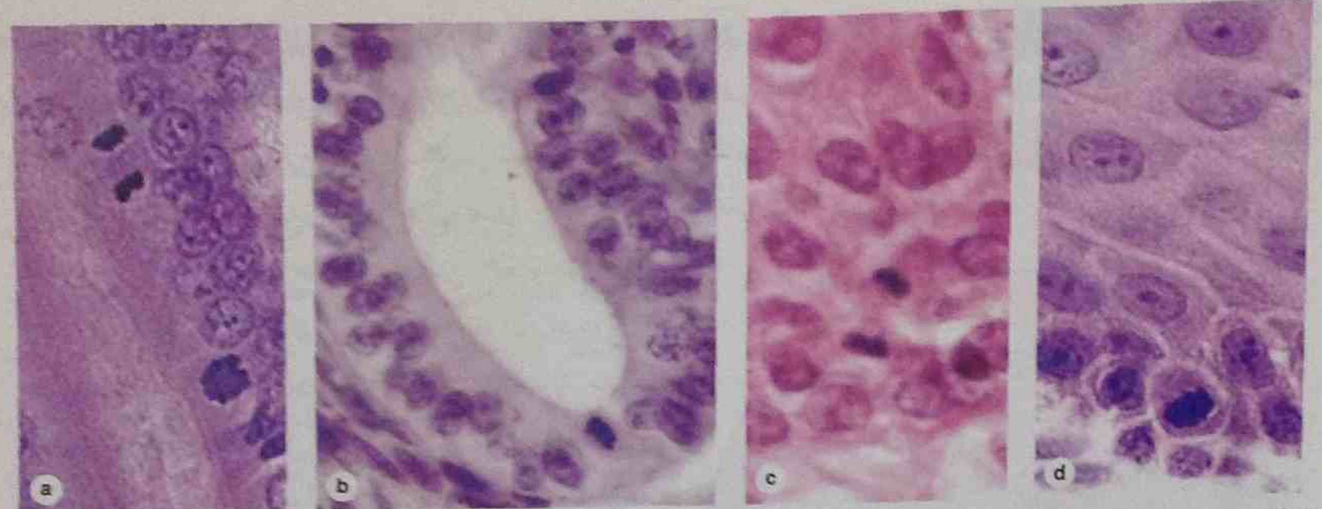
عملية متخصصة تتضمن انقسامين خلويين مرتبطين بشدة مع بعضهما، يحدث في الخلايا المشكلة للنطاف والخلايا البيضية في المناسل فقط. تمايز هذين الشكلين من الخلايا المنتشة Germ cells أو (Gametes)، شرحت بشكل كامل في الفصل 21 و22 ولكن المظاهر الصبغية للانقسام المنصف يتم تداولها هنا لأجل فهم أوضح لأحداث الانقسام. يتميز الانقسام المنصف خاصتين هما: (1) الخلايا الناتجة عن الانقسام المنصف هي ذات صيغة صبغية مفردة وتحتوي على صبغي واحد فقط من كل زوج صبغي في الخلايا الجسمية. يشكل اتحاد الخلايا البيضية وخلايا النطاف في أثناء عملية الإخصاب لاقحة ذات صيغة صبغية مضاعفة والتـــي تتطور إلى كائن حي جديد. (2) صبغيات متناظرة في مراحل مبكرة من الانقسام المنصف لكل زوج (واحد من الأب وواحد من الأم) مرتبطة جسمياً على كامل طولها في عملية يطلق عليها **الاقتران** Synapsis الصبغي. يحصل في أثناء الاقتران انفصال السلاسل المضاعفة وحدوث ترميم لـــ DNA، يؤدي بعضها إلى تبدلات مقلوبة في DNA تدعى **التعابُرات (العبور)** Crossovers بين الصبغيات الأمية والأبوية. ينتج عن العبور اتحادات جديدة للجينات في صبغيات الخلايا المنتشة. فالقليل من الصبغيات إن وجدت تكون متشابه تماماً في الأم والأب.

يوضح (الشكل 3-21) مراحل الانقسام المنصف كالآتـــي:

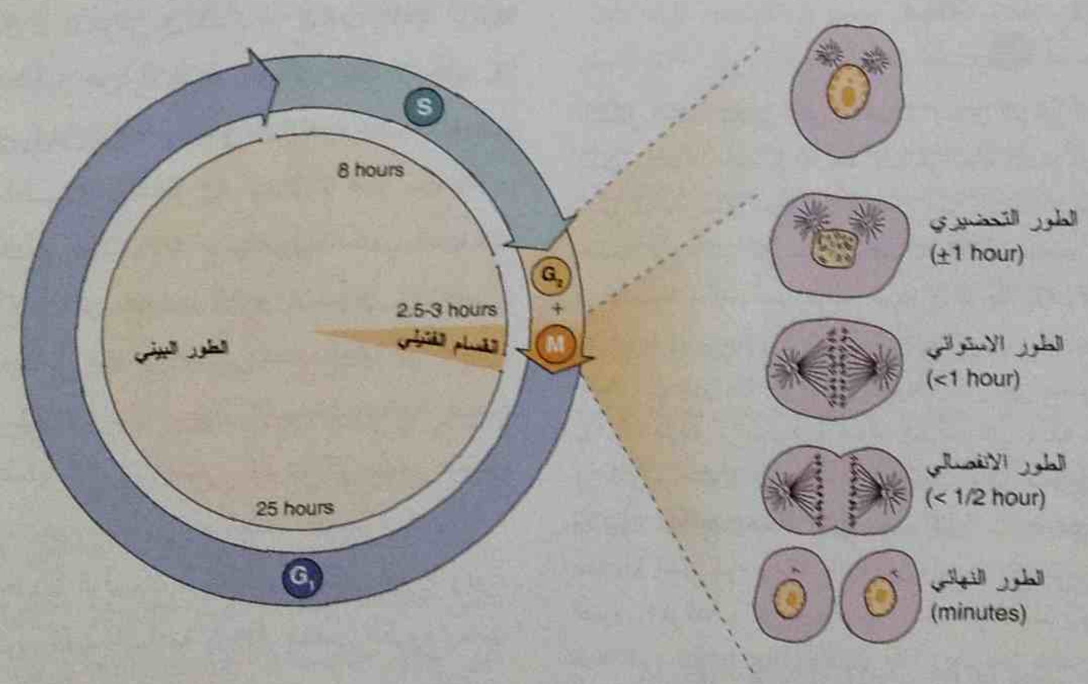
- تدخل الخلية الانقسام المنصف بعد تضاعف DNA بشكل كامل في طور S لذا فإن كل صبغي من صبغيات الخلية يحتوي على نسختين متماثلتين يطلق عليهما **كروماتيدات شقيقة** Sister chromatids.



الشكل 3-16: الصبغيات في الطور الاستوائي: صورة بالمجهر الإلكترونـــي لمقطع في خلية في الطور الاستوائي تظهر العديد من ميزات الجهاز الانقسامي بما فيها ارتباط الصبغيات الكثيفة في منطقة المراكز الحركية (أسهم) بالنبيبات الدقيقة للمغزل. لاحظ التحام النبيبات الدقيقة بالجسيمات المركزية والتـــي تحتوي على نبيبات شبيهه بالمريكز. لاحظ وجود حويصلات غشائية مسطحة كبيرة قرب المغزل الانقسامي تمثل غلافاً نووياً متقطعاً بدأ بالتشكل في المرحلة المتأخرة من الطور الانفصالي. تكبير 19,000.



الشكل 3-17: خلايا انقسامية في الأنسجة البالغة: نادراً ما تشاهد مراحل الانقسام الفتيلي بشكل واضح في الخلايا الانقسامية في الأنسجة البالغة والتـي تُعرف أحياناً بالأشكال الانقسامية في مختلف الأنسجة سريعة التجدد. (**a**) يوجد في بطانة الأمعاء الدقيقة العديد من خلايا التضخيم العابر (خلايا سليفة) المنقسمة وهي خلايا نسيلة غير متمايزة بالقرب من الخلايا الجذعية فوق المنطقة القاعدية للغدد المعوية. لاحظ العديد من الخلايا المنقسمة فتيلياً في خلايا بطانة الأمعاء الدقيقة. لاحظ تكثف الصبغيات في الخلايا في نهاية الطور الانفصالي والطور النهائي. (**b**) خلايا في الطور الاستوائي لخلايا غدد بطانة الرحم المتكاثرة. (**c**) خلايا في الطور النهائي في بطانة المريء. (**d**) خلايا الطبقة القاعدية للبشرة في الطور الاستوائي. من الصعوبة بمكان تحديد أو التعرف على الأشكال الانقسامية في معظم الأنسجة الحيوانية نظراً لندرتها ولتعدد أشكال وأماكن الخلايا التـي نادراً ما تسمح بتحديد أطوار الانقسام الفتيلي بشكل دقيق . تظهر الأشكال الانقسامية عموماً في الأعضاء كنوى تحتوي كروماتين داكن اللون كثيف. تكبير 400 صبغة (H&E).

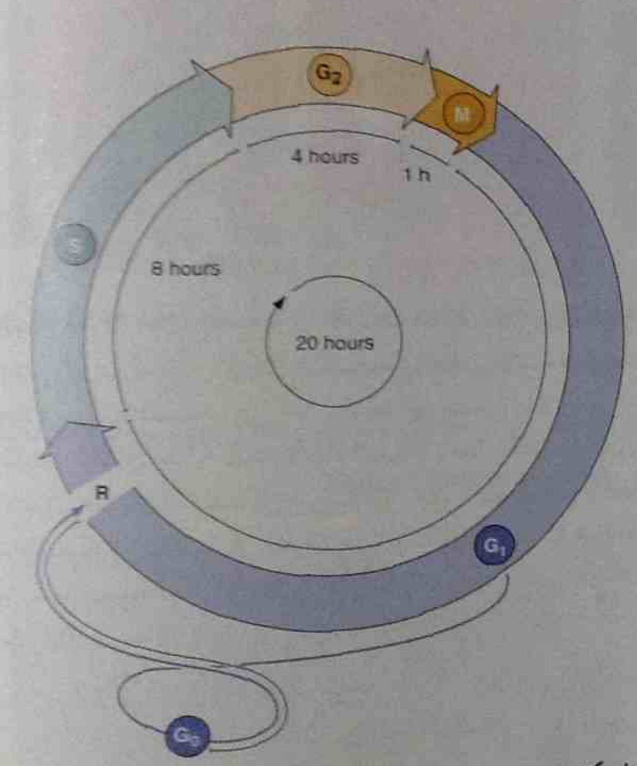


الشكل 3-18: دورة الخلية (الدورة الخلوية). أصبح بالإمكان تمييز الخلايا في أثناء الانقسام الفتيلي وتضاعف DNA مجهرياً (عن طريق استخدام التصوير الشعاعي الذاتـي بعد حقن الثيميدين المشع). تمر الخلية في أثناء دورة الخلية بالطور البينـي بفترة طويلة تدعى المرحلة الاولى أو G_1 بعد انتهاء الانقسام الفتيلي وقبل بدء تركيب DNA. تحدث أيضاً مرحلة أخرى تدعى G_2 بعد تضاعف DNA وقبل الطور التحضيري للانقسام. بعد الانقسام الفتيلي تمر كلا الخليتين الوليدتين بالدورة نفسها في الخلايا سريعة الانقسام. مرحلة G_1 هي الفترة التـي يحدث فيها تراكم الأنزيمات والنوكليوتيدات الضرورية لتضاعف DNA. المرحلة S هي فترة مخصصة لتضاعف DNA. المرحلة G_2 هي فترة قصيرة للتحضير للانقسام الفتيلي أما المرحلة M فهي تشمل كل أطوار الانقسام الفتيلي. تستغرق دورة الخلية من 24-36 ساعة في الأنسجة سريعة النمو. يعتمد طول المرحلة G_1 على العديد من العوامل وغالباً ما تكون أطول الفترات وأكثرها تبايناً. تعتمد مرحلة S على حجم الجينوم وتستغرق مرحلة G_2 والانقسام الفتيلي معاً 2-3 ساعة فقط.

- بعد طور تحضيري طويل في الانقسام المنصف الأول (الطور التحضيري الأول) يتكثف DNA بشكل طبيعي ولكن في مرحلة مبكرة من التكثف المتناظر تبدأ الصبغيات بالتجمع جسدياً من خلال عملية الاقتران. نظراً لاحتواء الصبغي على زوج من الكروماتيدات الشقيقة أطلق علماء الوراثة على الاقتران المزدوج للصبغيات **الرباعيات** Tetrads أي البنـــى المحتوية على أربعة نسخ من التسلسل الجينـــي. يحدث العبور بين خيوط DNA في أثناء عملية اقتران الصبغيات مؤدياً إلى مزج المورثات الآتية من الأب والأم وينتج عن ذلك مجموعة جديدة مختلفة من المورثات تمرر إلى الجيل القادم. ما تزال عملية اقتران الصبغيات غير مفهومة تماماً على المستوى الجزيئي. من الواضح أن عملية اقتران الصبغيات وعبور الجينات تخضع لسيطرة محكمة دقيقة. يستغرق الطور التحضيري عموماً ما يقارب 3 أسابيع في أثناء عملية تكون الأعراس في الذكور. تتوقف الخلية البيضية في هذا الطور من الانقسام المنصف عند تشكلها في المبيض في أثناء الحياة الجنينية وخلال فترة النشاط الجنسي للمرأة والتـــي تقدر بنحو 12 سنة إلى 5 عشر سنوات!
- عندما تكتمل عملية الاقتران والعبور، تتكثف الصبغيات بشكل أكثر وتمر بتغيرات الطور الاستوائي والانفصالي والنهائي بشكل نموذجي حتـــى تنقسم الخلية إلى خليتين. تشمل عملية الانفصال انفصال الصبغيات النظيرة المتحدة في أثناء عملية الاقتران الصبغي. يحتوي كل صبغي منفصل على كروماتيدين ملتصقين مع بعضهما بقسيم مركزي.
- تنقسم الخليتان الوليدتان مرة أخرى بشكل أسرع ودون المرور بطور جديد لمضاعفة DNA. تنفصل الكروماتيدات الشقيقة في منطقة القسيم المركزي وتنسحب إلى الأقطاب المتقابلة كصبغيات مفردة. يتشكل غلاف نووي في كل خلية وليدة تحتوي على مجموعة مفردة من الصبغيات.

وباختصار يشترك الانقسام الخيطي والمنصف بالعديد من الخواص تتمثل بتكثف وانفصال الكروماتين ولكن تختلف في الطرق الأساسية:

- في الانقسام الفتيلي، ينتج عن انقسام الخلية خليتان ذات صيغة صبغية مزدوجة، بينما ينتج عن الانقسام المنصف للخلية مرتين متتاليين أربع خلايا ذات صيغة صبغية مفردة.



الشكل 3-19: تنظيم الدورة الخلوية. إحدى العوامل المحددة للوقت الذي تستغرقه الخلية في مرحلة G_1 هو حالة التمايز في الخلية، أو كمية الوقت الذي تستغرقه الخلية في تَعَبُّر جينات المنتجات النوعية حسب نوع الخلية قبل بدء تضاعف DNA . يستغرق تمايز الخلايا في الأنسجة سريعة النمو فترات طويلة في مرحلة G_1 وغالباً ما يقال بأن الخلية في مرحلة G_0 من دورة الخلية. قد تعود العديد من الخلايا المتمايزة في طور G_0 إلى الدورة الخلوية ولكن يبقى بعضها في المرحلة G_0 لمدة طويلة أو طول فترة حياتها. تشرف على عملية دخول الخلية في الدورة الخلوية العديد من البروتينات منها **سكلين** Cycline وبروتين **سكلين معتمد على أنزيم كيناز** Cyclin-depetent kinase الذي يقوم بإضافة الفوسفور وتنشيط العديد من البروتينات الضرورية لوظائف كل طور نوعي. ينجم عن نشاط بروتين سكلين نقطة تقييد Restriction point هامة في المرحلة المتأخرة لطور G_1 وأيضاً نقطة تفتيش مشابهة في مرحلة G_2/M التـــي تلعب دوراً في المحافظة على استقرار الصبغي وبقاء الخلية حية. تعمل نقاط التفتيش على إيقاف الدورة الخلوية في الظروف غير مناسبة للخلية وتساهم أيضاً في ضمان عدم حدوث تضاعف DNA مبكر أو أطوار انقسامية غير ناضجة. فعلى سبيل المثال في نقطة تفتيش G_2/M تتوقف الخلية بينما تقوم أنزيمات في الخلية بالتأكد من أن كامل DNA قد تضاعف بشكل كامل.

الشكل 3-20: الخلايا الجذعية. يوجد في الأنسجة سريعة النمو وربما في الأنسجة الأخرى عند البالغين مجموعات من الخلايا تنقسم ببطء تدعى الخلايا الجذعية. تنقسم الخلايا الجذعية بشكل غير متناظر منتجة خلية تبقى كخلية جذعية بينما تُتابع الخلايا الأخرى تمايزها وتنقسم لمرات قليلة بمعدل سريع. يطلق على هذه الخلايا خلايا التضخيم العابرة (أو خلايا سليفة) والتـــي تتوقف في النهاية عن الانقسام وتصبح كاملة التمايز.

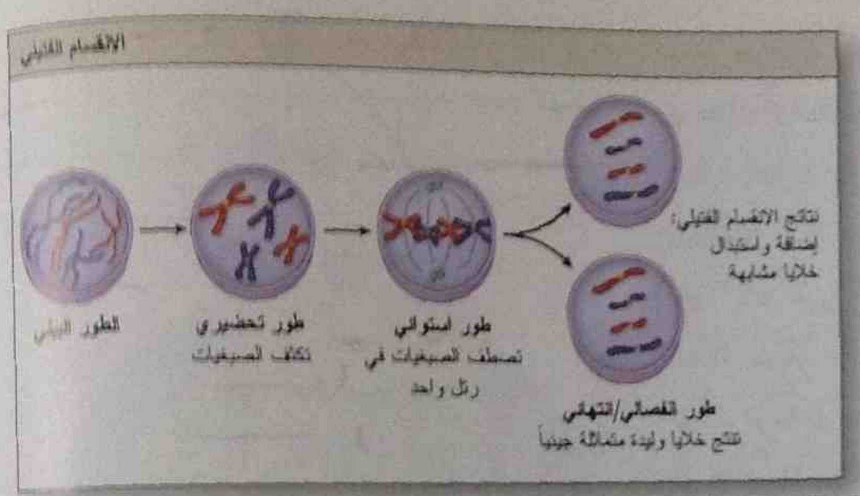
- يحصل في أثناء الانقسام المنصف عبور واتحادات جديدة للجينات. إن كل خلية ذات صيغة صبغية مفردة فريدة من نوعها وراثياً. ينعدم في الانقسام الخيطي حدوث اقتران أو اتحادات جديدة في DNA مما ينتج عنه خليتان متشابهتان وراثياً.

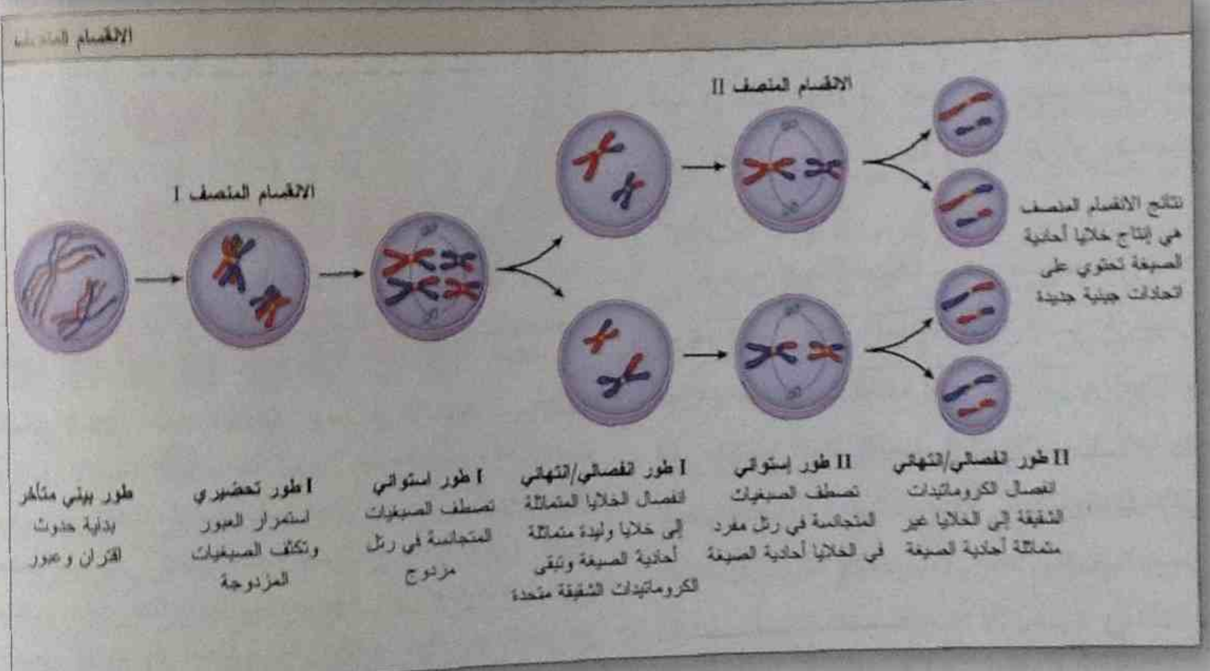
الاستماتة (الموت المبرمج) Apoptosis

الاستماتة ليست بظاهرة أقل أهمية من تكاثر الخلية ولكنها أقل وضوحاً، تدعى هذه الظاهرة بموت الخلية الانتحاري أو موت الخلية المبرمج. الاستماتة نشاط خلوي شديد التنظيم يحدث بسرعة ويُنتج عنها أجسام استماتية Apoptotic bodies صغيرة مغلفة بغشاء يتم التهامها بوساطة خلايا مجاورة أو بلاعم متخصصة بإزالة المخلفات الخلوية. إن الخلايا الاستماتية لا تتمزق ولا يحدث تحرير لمحتوياتها الخلوية مقارنةً مع الخلايا التـــي تموت بطريقة النخر Necrosis نتيجة أذية أو إصابة عرضية. لهذا الاختلاف أهمية كبيرة لأن تحرير المكونات الخلوية خارج الخلية يسبب سلسلة سريعة من تفاعلات موضعية وهجرة الكريات البيضاء مؤديةً إلى رد فعل معقد يدعى بالاستجابة الالتهابية. إن الاستجابة الالتهابية غير ضرورية في الاستماتة لأن التخلص من الخلايا يحدث بشكل روتينـــي بعد حصول أذية في الـــ DNA أو كجزء من عملية التطور الطبيعي. تزول الخلايا روتينياً بسرعة ودون آثار أو مضاعفات عن طريق الاستماتة.

لتوضيح أهمية الاستماتة سوف نضرب بعض الأمثلة: في التوتة، تتلقى الخلايا اللمفاوية التائية التـــي لها القدرة على مهاجمة المستضدات الذاتية إشارات بتفعيل برنامج الاستماتة قبل مغادرتها التوتة (الفصل 14)، للاستماتة أهمية بالغة في المبيض الناضج وذلك للتخلص من الخلايا اللوتينية كل شهر إضافة إلى إزالة الفائض من الخلايا البيضية وجريباتها. اُكتشف موت الخلية المبرمج لأول مرة في أثناء تطور الأجنة. الاستماتة عملية أساسية لإعطاء شكل للأعضاء المتطورة أو لمناطق في الجسم (تخلق الجسم) كالنسيج بين الأصابع في برعم الطرف المتطور. تلعب الاستماتة دوراً مهماً في تشكل الجهاز العصبـــي المركزي.

تعد الاستماتة من أهم الطرق للتخلص من الخلايا التـــي انقطع مددها الغذائي نتيجة أذية (ضرر) أو نتيجة تأثير الجذور الكيميائية الحرة أو الإشعاع أو نتيجة تأثير البروتينات المثبطة للورم. في جميع الأمثلة السابقة، تحدث الاستماتة في جميع الخلايا بشكل سريع أقل من الوقت المطلوب للانقسام الخلوي لذا فإن الخلايا المتأثرة تزول دون أن تترك أثراً.





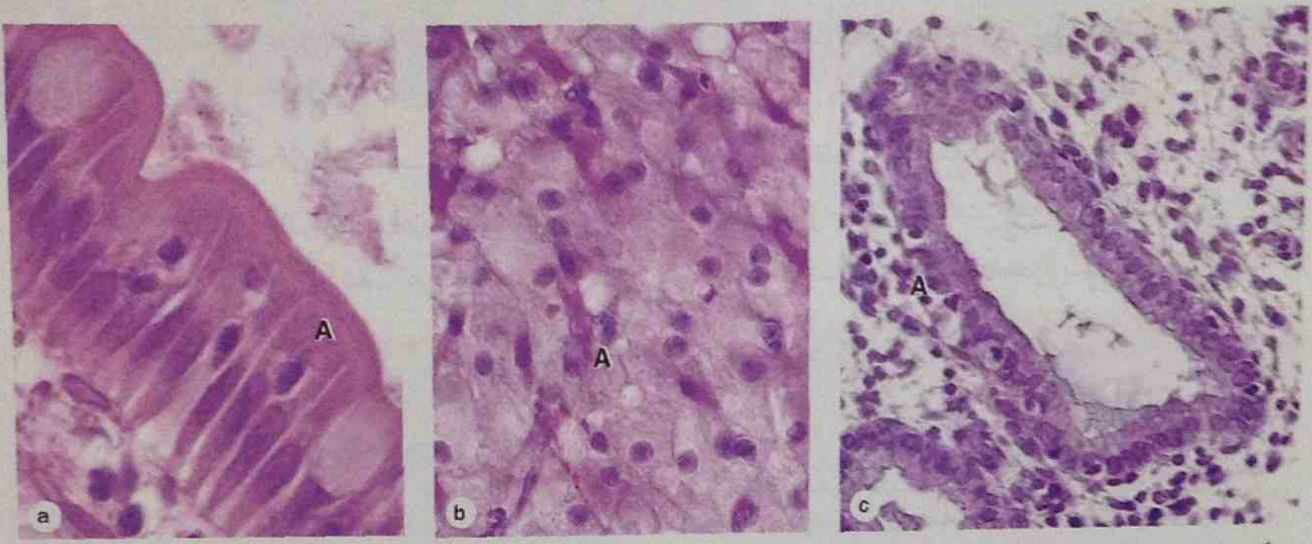
الشكل 3-21: الانقسام الفتيلي والمنصف. يشترك الانقسام الفتيلي والمنصف في العديد من الصفات تشمل تكثف الكروماتين والانفصال ولكن يختلفان في العديد من الطرائق الأساسية. عندما يبدأ التكثف الصبغي في الانقسام المنصف تصطف الصبغيات الأبوية والأمية جسدياً في أثناء الاقتران ويحدث تبادل للجينات في أثناء العبور أو التأشيب. يحدث الانقسامان المنصفان دون الدخول في مرحلة S. ينتج عن الانقسام الفتيلي خلايا ذات صيغة صبغية مضاعفة متشابهة وراثياً بينما ينتج عن انقسامين منصفين متعاقبين أربع خلايا ذات صيغة صبغية مفردة. يحدث في أثناء الانقسام المنصف عبور واتحادات جديدة للجينات لذا فإن كل خلية ثنائية الصيغة الصبغية فريدة من نوعها وراثياً.

أياً كانت الإشارات المسببة للاستماتة خارجية أو نتيجة ظروف داخلية لا يمكن معالجتها. تشمل التغيرات التي تحدث في الخلايا الاستماتية ما يلي:

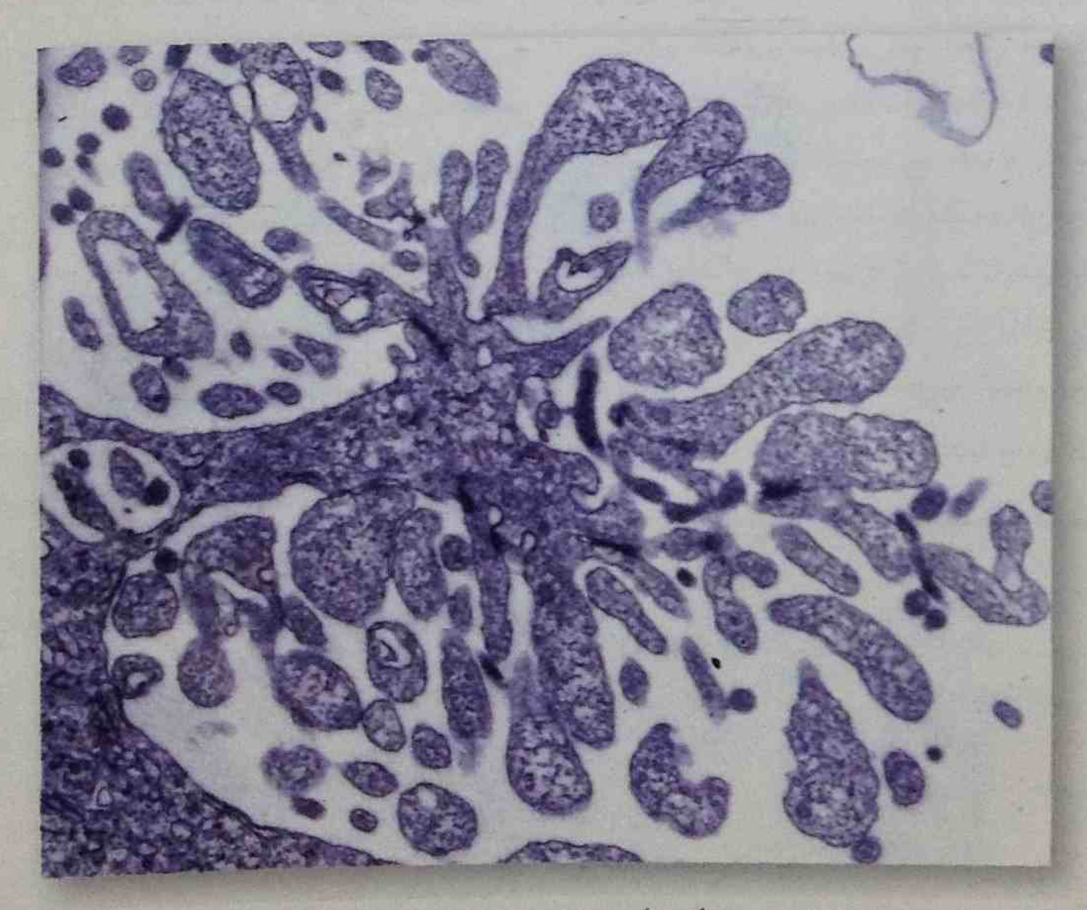
- **فقدان الوظيفة المتقدرية:** إن عدم محافظة الغشاء المتقدري على سلامته يودي إلى نهاية النشاط الطبيعي وتحرير ميتوكروم C إلى هيولى الخلية والذي يؤدي بدوره إلى تنشيط الأنزيمات المحللة للبروتينات في الهيولى المسماة كاسبيس Caspases. تقوم بروتينات الكاسبيس بتنشيط

التطبيق الطبي

تستطيع معظم خلايا الجسم تنشيط أو تفعيل آلية استماتتها عند حدوث تغيرات في DNA كتجمع العديد من الطفرات في DNA. بهذه الطريقة تمنع الاستماتة تكاثر مثل هذه الخلايا إلى تشكل نسيل يتطور إلى ورم. قد تقوم الخلايا الورمية الخبيثة في بعض الأحيان بتثبيط الجينات المنظمة للموت المبرمج وبالتالي تتجنب الخلايا الورمية الخبيثة الموت بالاستماتة وتسمح بتطور السرطان.



الشكل 3-22: الخلايا الاستماتية (خلايا الموت المبرمج): يندر مشاهدة الخلايا الاستماتية في أنسجة البالغين نظراً لسرعة حدوث الموت المبرمج. يشبه تكثف الكروماتين النووي في الخلايا الاستماتية من حيث الشكل بعض الخلايا الانقسامية. **(a)** لاحظ خلايا استماتية (A) في ظهارة زغابة مبطنة للأمعاء الدقيقة. **(b)** في بداية ضمور الجسم الأصفر. **(c)** ظهارة الغدد الرحمية في بداية الطمث. تكبير 400 صبغة (H&E).



الشكل 3-23: مرحلة متأخرة من الموت المبرمج – تشكل الأجسام الاستماتية. صورة بالمجهر الإلكتروني لمرحلة متأخرة من الاستماتة. لاحظ تغير شكل الخلية بشكل جذري وتشكل حويصلات هيولية (فقاعات) في أثناء الاستماتة. تنفصل الفقاعات عن الخلية وفي بعض الأحيان عن بعضها وتبقى محاطة بغشاء الخلية وبهذه الطريقة لا تتحرر محتويات الخلية إلى الوسط خارج الخلوي. يطرأ تغيرات على الغشاء المحيط بالأجسام الاستماتية بطريقة تتعرف البلاعم أو الخلايا المجاورة عليها ليتم ابتلاعها بسرعة. يساعد سرعة تشكل وهضم الأجسام الاستماتية دون تمزقها في حدوث الاستماتة دون إثارة أي رد فعل التهابـي. تكبير 10,000.

سلسلة من الكاسبيسات الأخرى التـــي تؤدي بالنهاية إلى تلف بروتينـــي في كل أرجاء الخلية.

- **تشدف (تقطع) الـ DNA**: يسبب نشاط أنزيمات النوكلياز الداخلية انشطار DNA بين الجسيمات النووية إلى أجزاء صغيرة (يمكن الكشف عن المنتجات النهائية لتشدفDNA بملون كيميائي نسيجي نوعي للخلايا الاستماتية باستخدام أنزيم مناسب يعمل على إضافة نوكليوتيدات موسومة إلى أجزاء DNA المتشدفة).
- **انكماش حجم النواة والخلية**: يمكن أحياناً مشاهدة نوى متغلظة صغيرة داكنة التلون بالمجهر الضوئي (الشكل 3-22).
- **تغيرات في غشاء الخلية**: يحافظ الغشاء الهيولي على سلامته إلا أنه نتيجة لتلف بروتينات الغشاء والهيكل الخلوي يطرأ على الخلية تغيرات شكلية جذرية كتشكل الفقاعات (الشكل 3-23). تنتقل الشحوم الفوسفورية الموجودة فقط في الطبقة الداخلية لغشاء الخلية إلى الطبقة الخارجية وتعمل كإشارات لحدوث عملية البلعمة.
- تشكل أجسام استماتية والتخلص منها بوساطة البلعمة

التطبيق الطبي

موت الخلايا العرضي هو ظاهرة مرضية تدعى بالنخر Necrosis، تسببها ميكروبات وفيروسات ومواد كيميائية وعوامل مؤذية أخرى. عند حدوث النخر تنتفخ الخلايا ويزداد حجم عضياتها ثم تنفجر في النهاية محررة مكوناتها إلى الوسط خارج الخلوي. تقوم البلاعم بالتهام فضلات وبقايا الخلايا النخرية عن طريق البلعمة وتفرز جزيئات لتنشيط الخلايا الدفاعية المناعية الأخرى للمساعدة في تعزيز الالتهاب.

4 النسيج الظهاري Epithelial Tissue

الصفات المميزة للخلايا الظهارية

الصفائح والأغشية القاعدية

الالتصاقات بين الخلوية والارتباطات الأخرى

تخصص السطح القمي للخلية الظهارية

الزغيبات

الأهداب الساكنة

الأهداب

أنواع الظهارات

الظهارات الساترة

الظهارات الغدية

النقل عبر الظهارات

تجدد الخلايا الظهارية

على الرغم من تعقيدات جسم الإنسان إلا أنه يتألف من **أربعة أنسجة رئيسة** وهي: الظهاري والضام والعضلي والعصبي. تتكون هذه الأنسجة من **خلايا ومطرق خارج خلوي**، توجد مرتبطة مع بعضها بنسب مختلفة وليس كوحدات معزولة مشكلةً أعضاء وأجهزة مختلفة في الجسم. يوضح الجدول 4-1 الصفات الرئيسة لهذه الأنسجة. إضافة لذلك تملك الخلايا الحرة الموجودة في سوائل الجسم كالدم واللمف أهمية وظيفية كبيرة.

الجدول 4-1: يوضح الصفات الأساسية للأنسجة الرئيسة الأربعة في الجسم

النسيج	الخلايا	مطرق خارج الخلوي	وظيفة أساسية
العصبي	ذات استطالات طويلة متشابكة	لا يوجد	نقل الدفعات العصبية
الظهاري	خلايا متعددة السطوح متراصة	كمية قليلة	تكسو سطح الجسم وتجاويفه ولها وظيفة إفرازية
العضلي	خلايا تقلصية متطاولة	كمية متوسطة	الحركة
الضام	العديد من الخلايا الثابتة والمتحركة	كمية كبيرة	الدعم والحماية

يتميز النسيج الضام بغزارته بالمواد خارج الخلوية المفرزة من خلاياه؛ بينما يتركب النسيج العضلي من خلايا متطاولة متخصصة بالتقلص والحركة؛ أما النسيج العصبي فهو مكون من خلايا تمتد منها استطالات متخصصة باستقبال وتوليد ونقل الدفعات العصبية. تُقسم أعضاء الجسم إلى: **متن** Parenchyma مكون من خلايا مسؤولة عن الوظائف الأساسية في العضو **وسدى** (هيكل) Stroma هو نسيج داعم يتكون من نسيج ضام باستثناء (سدى الدماغ والحبل الشوكي).

تتكون الأنسجة الظهارية من خلايا متعددة الوجوه متراصة بشدة مع قليل من مادة خارج خلوية. تلتصق الخلايا الظهارية مع بعضها بشدة وتشكل صفائح خلوية تغطي سطح الجسم وتبطن تجاويفه.

تتجلى الوظائف الرئيسة للأنسجة الظهارية بما يلي:

- تغطية وتبطين وحماية السطوح (مثال: الجلد)
- امتصاص (مثال: الأمعاء)
- إفراز (مثال: الغدد)
- تقلص (مثال: الخلايا العضلية الظهارية)

يوجد في ظهارات معينة في الجسم خلايا حسية نوعية شديدة التخصص كخلايا براعم الذوق أو الظهارة الشمية.

بما أن الخلايا الظهارية تكسو الأسطح الداخلية والخارجية في الجسم لذا فإن كل شيء يدخل أو يخرج من الجسم يجب أن يعبر من خلال الصفيحة الظهارية.

الصفات المميزة للخلايا الظهارية

Characteristic Features of Epithelial Cells

يتراوح شكل وأبعاد الخلايا الظهارية من أسطواني مرتفع إلى مكعب إلى خلايا حرشفية منخفضة. يعزى تعدد سطوح الخلايا الظهارية إلى توضعها بجانب بعضها في طبقات أو كتل تشبه إلى حد ما عدد كبير من بالونات مطاطية مسطحة مضغوطة في فراغ محدود. تمتلك الخلايا الظهارية نوى لها شكل مميز يتراوح من الكروي إلى المتطاول أو الإهليجي. غالباً ما ينسجم شكل النواة تقريباً مع شكل الخلية لذا تمتلك الخلايا المكعبة نوى كروية والحرشفية نوى مسطحة. إن المحور الطولي للنواة دائماً ما يكون موازياً للمحور الأساسي للخلية.

نظراً لصعوبة تمييز الأغشية الغنية بالشحم بين الخلايا بالمجهر الضوئي تعد نواة الخلية الملونة المفتاح الأساسي لمعرفة عدد وشكل الخلايا. إن شكل النواة مفيد جداً في تحديد فيما إذا كانت الخلايا تنتظم في طبقات، ومعيار بنيوي أساسي في تصنيف الظهارات. تستند جميع الخلايا الظهارية على نسيج ضام. تدعى طبقة النسيج الضام في الظهارات المبطنة لتجاويف الأعضاء الداخلية (الجهاز الهضمي والتنفسي والبولي) **الصفيحة الخاصة (المخصوصة)** Lamina Propria. تقدم الصفيحةالخاصة الدعم للخلايا الظهارية وتزودها بالمواد الغذائية وتربطها مع الأنسجة التحتية (السفلية). تزداد مساحة الاتصال بين الخلايا الظهارية والصفيحة الخاصة نتيجة عدم انتظام سطح النسيج الضام الذي يشكل انغمادات صغيرة تدعى **حليمات** Papillae. تكثر الحليمات في الأنسجة الظهارية وخاصة المعرضة منها للاحتكاك (كالظهارة المغطية للجلد واللسان).

تمتلك الخلايا الظهارية صفة **القطبية** (التقاطب) Polarity إذ تتوزع العضيات الخلوية والبروتينات الغشائية بشكل غير متساوٍ في أجزاء مختلفة من الخلية. تدعى المنطقة المقابلة للنسيج الضام من الخلية **القطب القاعدي** Basal pole بينما يدعى القطب المعاكس الذي يقابل الفراغ **القطب القمي** Apical pole. أما الجوانب المتداخلة المقابلة للخلايا المجاورة تدعى **السطوح الجانبية** Lateral surfaces. تحتوي الأغشية في السطوح الجانبية للخلايا المجاورة على العديد من الانطواءات لزيادة مساحة السطح، مما يؤدي إلى زيادة مقدرتها الوظيفية. (تمتلك المناطق المختلفة في الخلايا المستقطبة وظائف مختلفة)

الصفائح والأغشية القاعدية

Basal laminae & basement memebranes

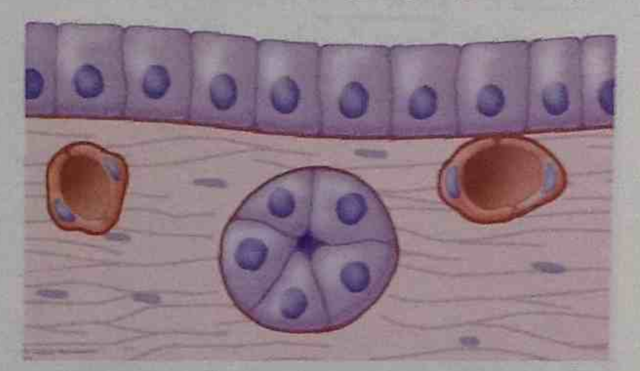
جميع الخلايا الظهارية على اتصال مع النسيج الضام التحتي من خلال صفيحة من مواد خارج خلوية شبيه باللباد توجد في سطوحها القاعدية تدعى **الصفيحة القاعدية** Basal Lamina (الشكل 4-1). تظهر الصفيحة القاعدية بالمجهر الالكتروني كطبقة كثيفة سماكتها 20-100 نانوميتر. تتكون الصفيحة القاعدية من شبكة دقيقة من ليفات رفيعة جداً تدعى **بالصفيحة** أو **الطبقة الكثيفة** Lamina densa or dense layer (الشكل 4-2). قد تحتوي الصفائح القاعدية على طبقة شفافة أو نيرة على جانب واحد أو على جانبي الصفيحة الكثيفة تدعى **بالصفائح** أو **الطبقات الشفافة** Laminae Lucidae or clear layer. غالباً ما تكون الصفيحة القاعدية أسمك بين الظهارات التي تخلو من نسيج ضام بينها نتيجة لالتحام الصفائح القاعدية في كل طبقة ظهارية كظهارة الأسناخ الرئوية والكبب الكلوية.

تشكل المكونات الجزيئية الكبيرة للصفيحة القاعدية تنظيم مصفوفات ثلاثية الأبعاد دقيقة سوف يتم شرحها بشكل مستقل في الفصل القادم وأكثر هذه الجزيئات وجوداً:

- **لامينين** Laminin جزيئات كبيرة من بروتينات سكرية تتجمع بشكل تلقائي لتشكل صفيحة شبيهه بربطة الحذاء تتوضع مباشرة أسفل القطب القاعدي للخلايا لتثبيتها في مكانها بوساطة بروتينات الإنتيغرين.
- **كولاجين نمط** IV يحتوي على ثلاث سلاسل من ببتيدات

متعددة تتجمع بشكل تلقائي لتشكل صفيحة شبيهة باللباد مرافقة لطبقة اللامينين.

- **إنتاكتين** Entactin (**نيدوجين** Nidogen) وهو بروتين سكري، و**بيرليكان** Perlercan وهو بروتيوغليكان يحتوي على سلاسل جانبية من كبريتات هيباران. تتمثل وظيفة هذه البروتينات المرتبطة بالغليكوزيل والبروتينات الأخرى بربط اللامينين بكولاجين نمط IV.



الشكل 4-1: الصفائح القاعدية. تتوضع دائماً خارج الخلايا في الحد الفاصل بين الخلايا الظهارية والنسيج الضام. قد تلتحم الصفائح القاعدية لخليتين ظهاريتين متجاورتين أو تبدو ملتحمة في الأماكن التي تخلو من النسيج الضام. تنتشر المواد الغذائية إلى الخلايا الظهارية عبر الصفيحة القاعدية. عادة ما تخترق ألياف عصبية الصفيحة القاعدية ولكن الشعيرات الدموية الصغيرة (الشعيرات مبطنة بخلايا ظهارية) لا تعبر الصفيحة القاعدية. عند مشاهدة مكونات الصفيحة القاعدية تحت المجهر الضوئي غالباً ما تدعى **الغشاء القاعدي**.

تُفرز جميع المكونات السابقة الذكر من الأقطاب السفلية للخلايا الظهارية وتختلف نسبتها الدقيقة في الصفائح القاعدية بين الأنسجة المختلفة وضمن النسيج نفسه. ترتبط الصفائح القاعدية بألياف شبكية مكونة من **كولاجين نمط III** في الأنسجة الضامة التحتية بوساطة **ليفات تثبيت** Anchoring fibrils مكونة من **كولاجين نمط VII**. تشكل هذه البروتينات المصنعة من خلايا النسيج الضام طبقة أسفل الصفيحة القاعدية تدعى **الصفيحة الشبكية** Reticular lamina تُشاهد بالمجهر الإلكتروني (الشكل 4-2).

لا يقتصر وجود الصفائح القاعدية في الأنسجة الظهارية فقط بل توجد في أنواع أخرى من الخلايا التي لها اتصال مع النسيج الضام. تفرز الخلايا العضلية والشحمية وخلايا شوان اللامينين والكولاجين نمط IV والمكونات الأخرى التي من شأنها تشكيل حاجز يُحدد أو ينظم تبادل الجزيئات الكبيرة بين هذه الخلايا والنسيج الضام.

تمتلك الصفائح القاعدية إضافة لوظيفتها البنيوية والترشيحية العديد من الوظائف: القدرة على التأثير على قطبية الخلايا، تنظيم تكاثر الخلايا وتمايزها من خلال الارتباط بعوامل النمو وتركيزها، التأثير على استقلاب الخلايا وبقائها على قيد الحياة، تنظيم بروتينات الغشاء الخلوي المجاور (من خلال التأثير على إيصال الإشارة)، تعمل كممرات لعبور الخلايا المهاجرة، وتحتوي الصفيحة القاعدية على المعلومات الضرورية للعديد من التفاعلات التي تجري بين خلية وخلية أخرى كإعادة المدد العصبي للخلايا العضلية التي تم قطع التعصيب عنها. تقوم الصفيحة القاعدية حول الخلية العضلية بإعادة بناء اتصالات عصبية عضلية جديدة.

يستخدم مصطلح **غشاء قاعدي** للإشارة إلى الطبقة التي ترى بالمجهر الضوئي أسفل الظهارات الإيجابية لصبغة PAS (الشكل 4-3). يتشكل الغشاء القاعدي نتيجة اتحاد الصفيحة القاعدية والصفيحة الشبكية مما يجعل الصفيحة سميكة. عادة ما يستخدم مصطلح الغشاء القاعدي والصفيحة القاعدية بشكل عشوائي مما يسبب التباساً لدى القارئ. لذا في هذا الكتاب يشير مصطلح الصفيحة القاعدية إلى الصفيحة الكثيفة والطبقات والبنى المجاورة لها التي تُرى بالمجهر الالكتروني، بينما يشير مصطلح الغشاء القاعدي إلى البنى المرئية بالمجهر الضوئي.

الالتصاقات بين الخلوية والارتباطات الأخرى
Intercellular adhesion & other junctions

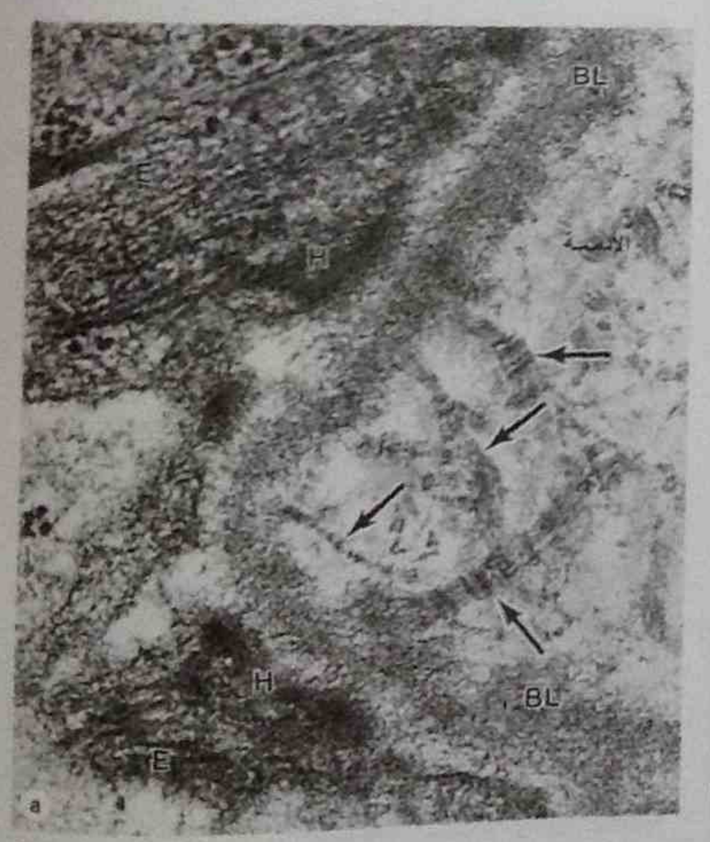
تساهم العديد من البنى المرتبطة بالأغشية في وصل ولصق الخلايا مع بعضها. توجد الالتصاقات بين الخلوية في معظم أنسجة الجسم ولكنها تكثر بوضوح في الظهارات ولهذا السبب تم شرحها في هذا الفصل. إن الخلايا الظهارية شديدة الالتصاق مع بعضها لذا فهي بحاجة إلى قوى ميكانيكية عنيفة نسبياً لفصلها عن بعضها. تتميز الأنسجة

الظهارية بخاصية الالتصاقات بين الخلوية لكونها تتعرض للاحتكاك والضغط (كما هو الحال في الجلد).

تظهر في الأغشية الجانبية للخلايا الظهارية العديد من **الارتباطات بين الخلوية** المتخصصة والتي تعمل:

- كسدادات (حواجز) تمنع جريان المواد بين الخلايا (**ارتباطات سادة**)
- كأماكن التصاقية (**ارتباطات التصاقية أو ارتباطات تثبيت**)
- كقنوات اتصالية بين الخلايا المجاورة (**ارتباطات فضوية**).

توجد مثل هذه الارتباطات في العديد من الخلايا الظهارية في ترتيب معين من قمة إلى النهايات القاعدية للخلايا: **الارتباطات السادة أو النطيقات السادة** Tight junction or Zonulae occludens توجد في قمة الخلايا، يشير المصطلح اللاتيني لهذه الارتباطات إلى شكلها الهندسي. فمصطلح Zonula يشير إلى أن الارتباطات تشكل نطاقاً يحيط بالخلية بشكل كامل بينما يشير مصطلح Occludenus إلى التحامات غشائية تغلق المسافة بين الخلايا. تبدو أغشية الخلايا المتجاورة في المقاطع النسيجية الرقيقة المصبوغة بشكل جيد بالمجهر الالكتروني النافذ قريبة جداً أو ملتحمة (الشكل 4-4 و4-5). يعزى التحام الأغشية إلى تفاعلات مباشرة بين بروتينات الكلاودين Claudin العابرة للغشاء على جانبي الخلية. تبدو صور أماكن الالتحام في تقنية الكسر التجميدي كجدائل شريطية متفرعة حول كل خلية (الشكل 4-6). يرتبط عدد الجدائل السادة أو أماكن الالتحام عكسياً مع نفوذية الظهارة. إن الظهارات المحتوية على واحد أو عدد قليل من أماكن الالتحام (كالنبيبات الكلوية الدانية) تكون أكثر نفوذية للماء والمواد المنحلة من الخلايا الظهارية التي تحتوي على العديد من أماكن الالتحام





الشكل 4-2: البنية الدقيقة لمكونات الصفيحة القاعدية. صور بالمجهر الالكتروني النافذ توضح تفاصيل الصفيحة القاعدية في جلد الإنسان. (**a**) تحتوي الصفيحة القاعدية (BL) على طبقة كثيفة وطبقة شفافة على كلا الجانبين. تحتوي طبقة الأدمة التحتية على لييفات تثبيت (أسهم) مكونة من كولاجين يساعد في تثبيت الخلايا الظهارية بالنسيج الضام التحتي. لاحظ وجود جسيمات رابطة (واصلة) نصفية (H) في نقطة اتصال الظهارة بالنسيج الضام. تكبير 54,000. (**b**) تشكل الصفيحة القاعدية والجسيمات الرابطة (الواصلة) النصفية (أسهم) والألياف الشبكية تحت الصفيحة الشبكية غشاء قاعدي يمكن رؤيته أحيانا بالمجهر الضوئي. تكبير 80,000.

(كالمثانة البولية). تمثل الوظيفة الأساسية للارتباطات السادة بتشكيل حاجز يمنع جريان المواد بين الخلايا الظهارية (طريق بين خلوي) في كلا الاتجاهين من القمة إلى القاعدة أو من القاعدة إلى القمة. تساهم الارتباطات السادة في طبقات الخلايا الظهارية في تشكيل حيزين (حجرتين) وظيفيتين: حيز قمي يتكون من تجويف العضو (كلمعة الوحدة الإفرازية أو الأمعاء) وحيز قاعدي يبدأ في أماكن الاتصال ويطوق الأنسجة السفلية.

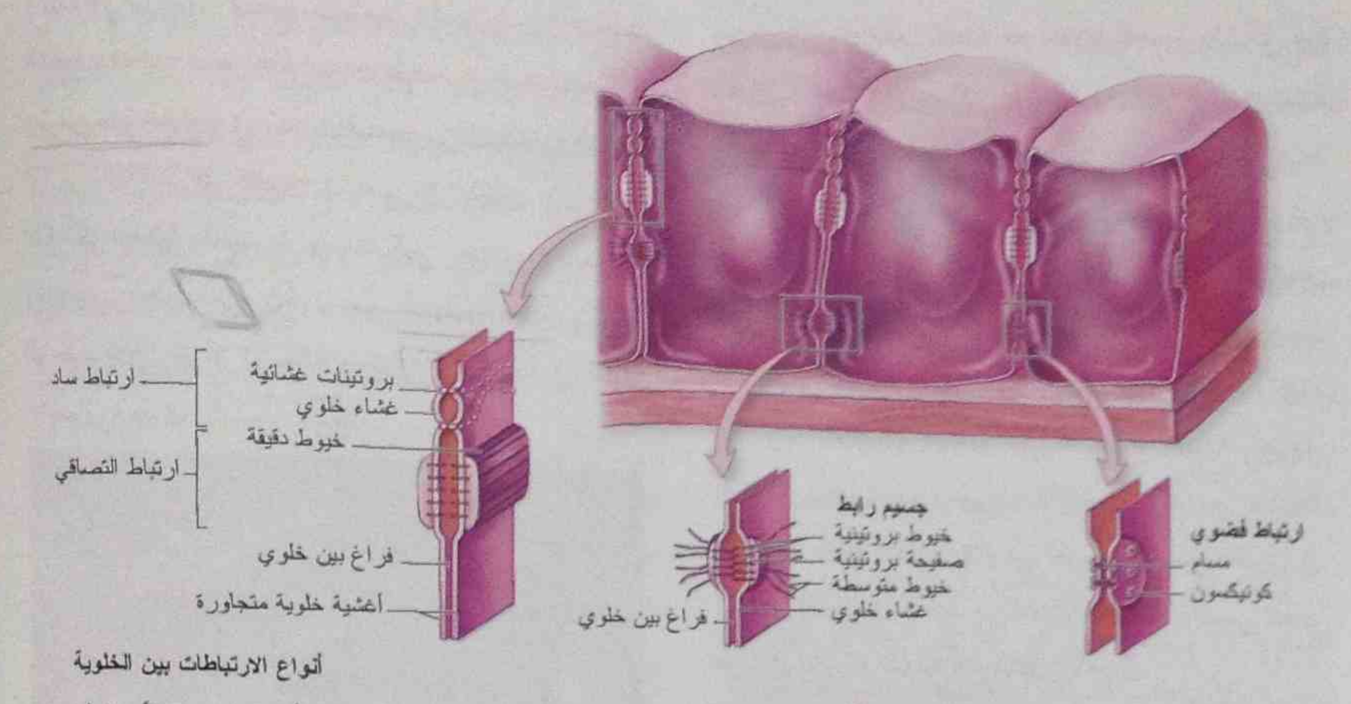
الشكل 4-3: الأغشية القاعدية. مقطع في الكلية يُظهر أغشية قاعدية نموذجية (أسهم) في العديد من النبيبات والبنى ضمن الكبيبة. يقوم الغشاء القاعدي في الكبيبة الكلوية بوظيفة الدعم وله دور هام كمرشح. تكبير 100، صبغة Picrosirius-hematoxylin (PSH).

تقوم هذه الارتباطات بالإضافة إلى تشكيل حيزين وظيفيين على جانبي الظهارة بمنع انتقال البروتينات الغشائية الداخلية من السطح القمي إلى السطح الجانبي القاعدي والعكس بالعكس مما يسمح لجانبي الظهارة بالاحتفاظ بمستقبلات مختلفة تؤدي وظيفتها بطرائق مختلفة.

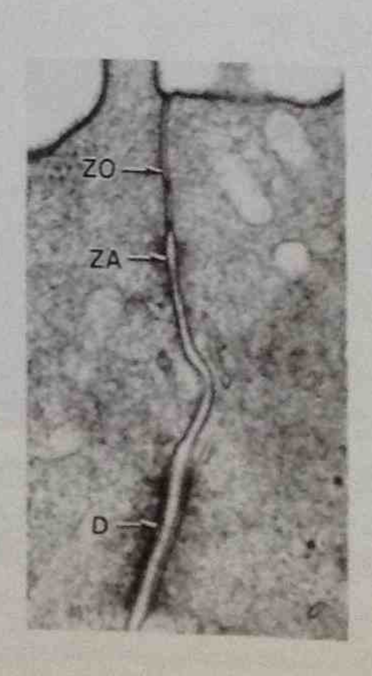
النطيقة الملتصقة أو الارتباط الملتصق Adherent junction or Zonula adherens يحيط هذا النوع من الارتباطات بالخلية، يوجد عادة أسفل الارتباط الساد ويؤمن التصاق متين للخلية مع الخلايا المجاورة (الشكل 4-4 و4-5). يحصل الالتصاق نتيجة بروتينات **الكادهيرينات** Cadherins العابرة للغشاء في كل خلية التي تفقد خواصها الالتصاقية في غياب شوارد الكالسيوم. تقوم الكادهيرينات داخل الخلية بالارتباط ببروتين **الكاتينين** Catenin الذي يرتبط بالبروتينات الرابطة لأكتين بخيوط الأكتين. تشكل جميع هذه البروتينات لويحات كثيفة إلكترونياً Dense plaques على السطوح الهيولية. تشكل الأعداد الكثيرة من خيوط الأكتين جزءاً من الشبكة الانتهائية Terminal Web وهي جزء من الهيكل الخلوي في القطب العلوي في العديد من الخلايا الظهارية والتي تلعب دوراً في الحركة الهيولية والوظائف الأخرى.

الجسيم الرابط (الواصل) أو اللطخة الالتصاقية

Desmosome or Macula adherens نمط آخر من الارتباطات المتخصصة بالالتصاق. يشير الاسم إلى نمط ارتباطي يشبه بقعة لِحام (وصلة ملحومة) واحدة وليس نطاق حول الخلية. يمتلك بنية قرصية الشكل على سطح خلية واحدة يقابلها نفس البنية في الخلية المجاورة (الشكل 4-4 و4-5). يوجد بين أغشية الخلية في منطقة الجسيم الرابط كميات مختلفة من مادة كثيفة تمثل بشكل أساسي أكثر أفراد عائلة بروتينات الكادهيرين. تنغمس البروتينات الكادهيرينية في الجانب الهيولي في كل غشاء خلية في **لويحة ارتكازية** Plaque attachment كثيفة مكونة من بروتينات تثبيت (**بلاكوفيلين** Plakophilin **وبلاكوغلوبين** Plakoglobin **وديسموبلاكين** Desmoplakin) ترتبط بالخيوط المتوسطة أكثر من ارتباطها بخيوط الأكتين. تكثر في الجسيمات الرابطة في الظهارات خيوط شبه سلكية مكونة من **سيتوكيراتين (قرنين)** Cytokeratin. تؤمن الجسيمات الرابطة التصاقاً متيناً بين الخلايا الظهارية نظراً لمتانة الخيوط المتوسطة السيتوكيراتينية في الهيكل الخلوي أما في الخلايا غير الظهارية تكثر في الجسيمات رابطة خيوط متوسطة أخرى كالديسمين أو فيمنتين.



الشكل 4-4: معقدات الاتصال في الخلايا الظهارية. لاحظ ثلاث خلايا ظهارية مكعبة خالية من محتوياتها تبين الأنواع الرئيسة الأربعة لمعقدات الاتصال بين خلايا: إن **الارتباط الساد** (النطيقة السادة) **والارتباط الملتصق** (النطيقة الملتصقة) قريبة من بعضهما ويشكل كل واحد منهما شريطاً مستمراً حول النهاية القمية للخلية. تمنع سلسلة التلال المتعددة في الارتباطات السادة الجريان المنفعل للمواد بين الخلايا إلا أنها ارتباطات غير قوية. تعمل الارتباطات الالتصاقية المتوضعة أسفل الارتباطات السادة على تثبيت وتقوية الشرائط الحلقية (الدائرية) حول الخلايا وتساعد كذلك في تثبيت طبقة الخلايا مع بعضها. تشكل الجسيمات الرابطة والارتباطات الفضوية لويحات شبيهه بالبقع بين خليتين. تشكل **الجسيمات الرابطة** المرتبطة مع الخيوط المتوسطة داخل الخلايا نقاط رتكازية قوية جداً تساند الدور الذي تقوم به الارتباطات الالتصاقية. تلعب الجسيمات الرابطة دوراً أساسياً في المحافظة على سلامة الظهارة. **الارتباطات الفضوية**، كل ارتباط هو لطخة مكونة من عدة كونيكسونات في أغشية الخلايا المتاخمة. هذه الارتباطات قليلة المتانة ولكن تعمل كقنوات بين خلوية لعبور الجزيئات. توجد جميع أنواع الارتباطات في خلايا أخرى بالإضافة إلى الظهارات.



الشكل 4-5: معقدات الإتصال كما تبدو بالمجهر الإلكتروني النافذ. يُظهر المقطع مناطق قمية لخليتين ظهارتين موضحاً معقد اتصال مكون من نطيقة سادة (ZO) ونطيقة التصاقية (ZA) وجسيم رابط (D). تمثل البروتينات العابرة للغشاء في كل خلية المكونات الرئيسة للنطيقة السادة المسماة الكلاودينات مشكلةً التصاقاً محكماً في الفراغ بين الخلوي مكونة سدادة. تحتوي المادة الهيولية الكثيفة في النطيقة الالتصاقية على بروتين الكادهيرين والكاتينين والبروتينات المرتبطة بالأكتين وخيوط الأكتين. تتكون الجسيمات الرابطة من لويحة من بروتينات تثبيت كالبلاكوفيلين وبلاكوغلوبين وديسموبلاكين التي ترتبط بشكل أساسي بخيوط متوسطة مكونة من كيراتينات. تكبير 80,000.



الشكل 4-6: النطيقة السادة بتقنية الكسر التجميدي (التشميد). صورة مجهرية الكترونية لخلية ظهارية بعد الكسر التجميدي. كما هو مبين في الجزء السفلي يمر الكسر من خلال الهيولى. تمثل النطيقة السادة منطقة ملساء نسبياً في غشاء الخلية فوقها ميازيب وسلسلة من التلال. تلتحم أغشية الخلايا المتجاورة بوساطة نطيقات سادة نتيجة التفاعل المحكم بين بروتينات الكلاودين. تكبير 100,000.

الارتباط أو الاتصال الفضوي (الفجوي) Gap or communicating junction توجد في أي مكان على طول الأغشية الجانبية للخلايا الظهارية وفي جميع أنسجة الثديات. تظهر بالمجهر الالكتروني النافذ كمناطق تكون فيها أغشية الخلايا المجاورة قريبة من بعضها للغاية (الشكل 4-a7). بينما تبدو بالكسر التجميدي كتجمعات بروتينية عابرة للغشاء معقدة تشكل بقع أو لطخات دائرية في الغشاء الهيولي (الشكل 4-b7).

تشكل بروتينات الارتباطات الفضوية المسماة **كونيكسينات** Connexins معقدات سداسية تدعى **كونيكسونات** Connexons. يمتلك كل معقد مساماً مركزياً محباً للماء قطره 1.5 نانوميتر. عند التصاق خليتين تنتقل الكونيكسينات في أغشية الخلايا المتجاورة إلى جانبي الغشاء وتصطف لتشكل كونيكسونات بين خليتين (الشكل 4-4). يحتوي كل ارتباط فضوي على عشرات أو مئات الأزواج من كونيكسونات منتظمة الصفوف. تسمح الارتباطات الفضوية بتبادل سريع للجزيئات الأصغر من 1.5 نانوميتر بين الخلايا. تعبر بسهولة بعض الجزيئات التي تتوسط إيصال الإشارات كأحادي فُسْفات الغوانُوزين GMP وأحادي فُسْفات الأدينُوزين الحلقي cAMP والشوارد من خلال الارتباطات الفضوية. تعمل الخلايا في العديد من الأنسجة بشكل متناسق أكثر من عملها بشكل وحدات مستقلة. تعزى ضربات القلب المتناسقة إلى كثرة الارتباطات الفضوية.

جسيمات رابطة (واصلة) نصفية Hemidesmosomes توجد في منطقة الاتصال بين بعض الخلايا الظهارية والصفيحة القاعدية وتشاهد بالمجهر الإلكتروني، تشبه بنيوياً شكل نصف الجسيم الرابط. تعمل على ربط الخلايا الظهارية بالصفيحة القاعدية السفلية (الشكل 4-2). بالمقارنة مع اللويحات الارتكازية في الجسيمات الرابطة التي تحتوي على بروتينات الكادهيرين فإن لويحات الجسيمات الرابطة النصفية تحتوي بشكل أساسي على بروتينات الإنتيغرين Integrins وهي بروتينات عابرة للغشاء وأماكن استقبال Receptor Sites للجزيئات الكبيرة كالامينين Laminin والكولاجين نمط IV.

لا تخترق الأوعية الدموية الظهارة في الحالة الطبيعية لذا تعبر المواد الغذائية إلى الخلايا الظهارية من الأوعية الدموية في الصفيحة الخاصة التحتية وتنتشر عبر الصفيحة القاعدية وتدخل من خلال السطوح الجانبية إلى الخلايا الظهارية بوساطة عملية تعتمد على الطاقة. تتوضع مستقبلات المراسيل الكيميائية (هرمونات والنواقل العصبية) المؤثرة على نشاط الخلايا الظهارية في الأغشية الجانبية القاعدية. يحتوي الغشاء القمي في الخلايا الظهارية الامتصاصية على بروتينات داخلية وأنزيمات مفككة للسكاريدات الثنائية وأنزيمات ببتيداز لاستكمال هضم الجزيئات من أجل امتصاصها.

تخصص السطح القمي للخلية الظهارية

Specializations of the Apical Cell Surface

يحتوي السطح القمي أو الحر للعديد من أنواع الخلايا الظهارية على بنى متخصصة تزيد من مساحة سطح الخلية أو تعمل على إزالة المواد والجزيئات العالقة بالظهارة.

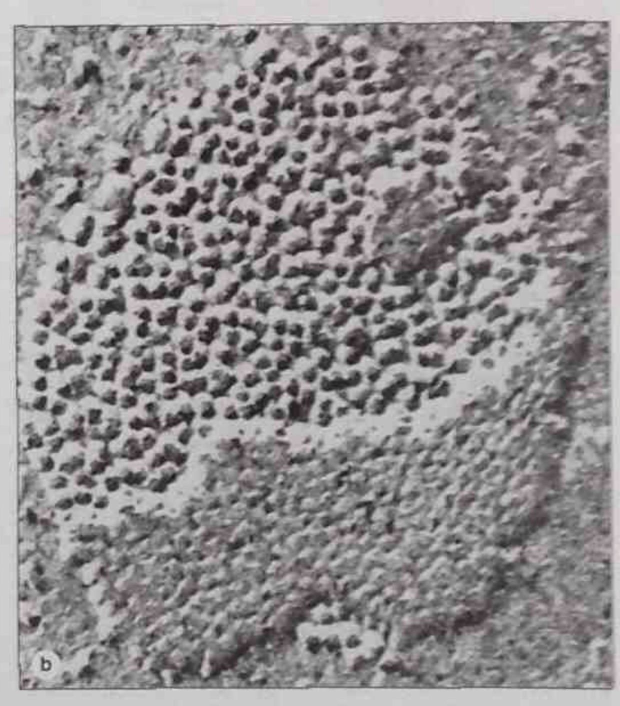
الزغيبات Microvilli

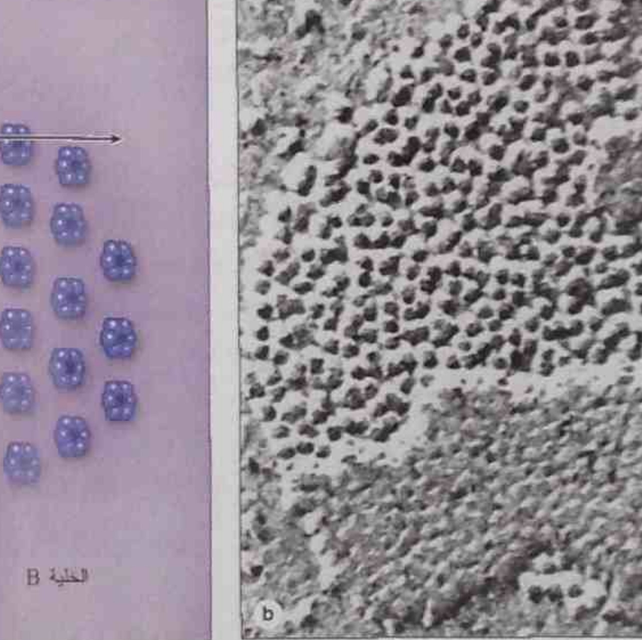
تحتوي العديد من الخلايا على بروزات هيولية، تبدو بالمجهر الالكتروني على شكل امتدادات أصبعية طويلة أو

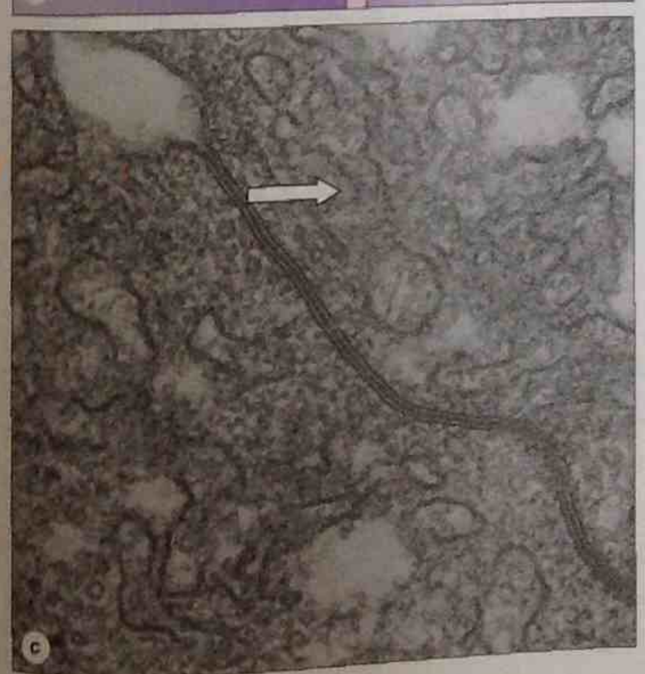
قصيرة أو على شكل طيات لها مسار متعرج ويتراوح عددها من بضع زغيبات إلى العديد. تكون معظم الزغيبات مؤقتة وتعكس الحركات الهيولية ونشاط خيوط الأكتين.

يوجد على السطح القمي للخلايا الامتصاصية كالخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء الدقيقة صفوف منتظمة لعدة مئات من **زغيبات** دائمة (الشكل 4-8). يبلغ متوسط ارتفاع الزغيبة 1 ميكرون وعرضها 0.08 ميكرون. إن وجود المئات أو الآلاف منها في كل خلية امتصاصية يزيد مساحة السطح الكلي بأكثر من 20-30 ضعفاً. إن **الغطاء البروتيني السكري** Glycocalyx (غليكوكالس، الكتان السكري) في الخلايا الامتصاصية سميك مقارنة مع خلايا الجسم الأخرى. يحتوي على أنزيمات المرحلة الأخيرة لتفكيك الجزيئات الكبيرة. يمكن رؤية معقد الزغيبات والغطاء البروتيني السكري بسهولة بالمجهر الضوئي ويدعى **حافة فرشانية أو حافة مخططة** Brush or striated border.

يوجد ضمن كل زغيبة حزم من خيوط الأكتين الدائمة (الشكل 4-8d,c) تتصالب مع بعضها ومع الغشاء الهيولي المحيط بها بوساطة بروتينات أخرى. تنغرس هذه خيوط





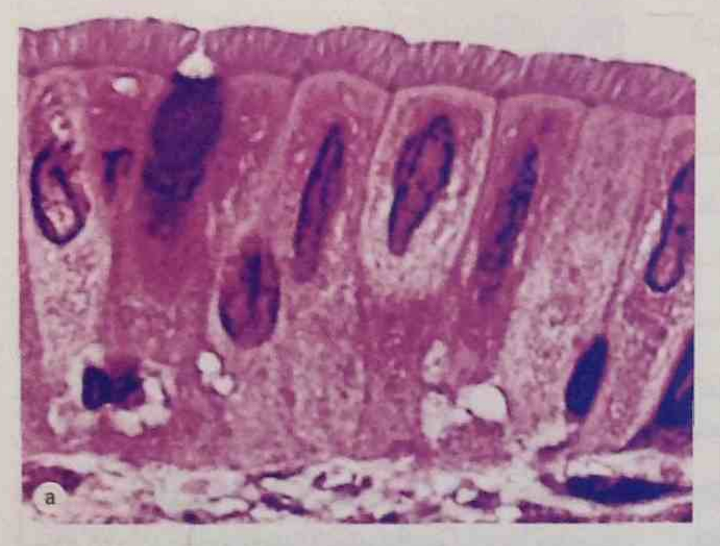


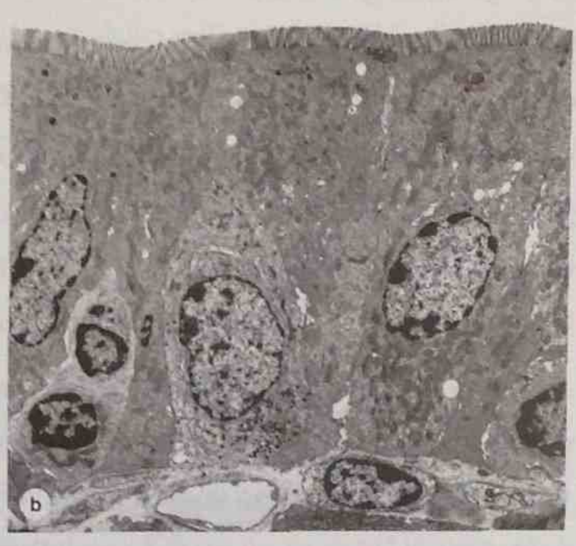
الشكل 4-7: الارتباطات الفضوية. (a) رسم تخطيطي لموصل فضوي (منظر مائل) يوضح المكونات البنيوية التي تسمح بتبادل المواد الغذائية والجزيئات الإشارية بين الخلايا دون فقدان المواد في الفراغ بين الخلوي. تتكون قنوات الاتصال من أزواج من جزيئات ملتصقة (كونيكسونات) مكونة من ست وحدات فرعية من بروتين له شكل محصور (يشبه قضيب يحمل في طرفيه ثقلين متساويين) تدعى كونيكسينات تجتاز طبقتي الشحوم لغشاء الخلية. إن قطر القناة العابرة من خلال الجسور الأسطوانية (أسهم) الذي يبلغ 1.5 nm ينظم حجم الجزيئات التي يمكن أن تعبر من خلالها. **(b)** مقطع مُحضر بالكسر التجميدي يوضح موصل فضوي بين الخلايا الظهارية. يبدو الارتباط كتجمع يشبه اللطخة مكون من جزيئات بروتينية داخل الغشاء تدعى الكونيكسونات. تكبير 45,000. **(c)** مقطع في ارتباط فضوي بين خليتين يظهر غشائين متقاربين جداً لخليتين مفصولتين عن بعضهما بفراغ كثيف إلكترونياً عرضه 2nm. لا يمكن مشاهدة الكونيكسونات بشكل مستقل في المقاطع الخلوية. تكبير 193,000.

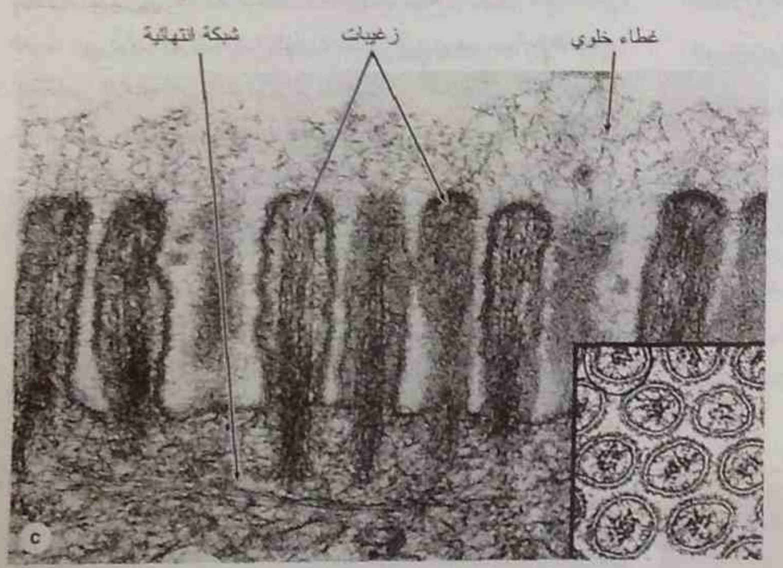
بخيوط الأكتين في الشبكة الانتهائية. تقوم هذه المجموعة من الخيوط الدقيقة بتثبيت الزغبية وتسمح لها بالتقلص بشكل خفيف ومتقطع مما يساعد على خلق ظروف مثالية لامتصاص المواد عبر غشائها الهيولي.

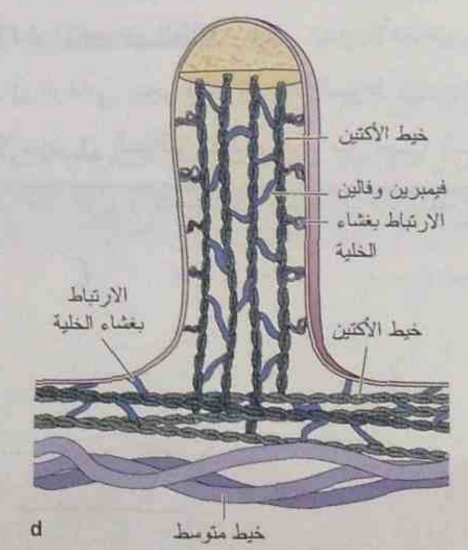
الأهداب الساكنة Stereocilia

هي استطالات طويلة قمية تواجد في خلايا الظهارات الامتصاصية كالظهارة المبطنة للبربخ (الشكل 4-9) والقناة الناقلة للنطاف. هذه البنى أطول وأقل حركة من الزغيبات









الشكل 4-8: الزغيبات تبدو واضحة جداً في الخلايا الامتصاصية المبطنة للأمعاء الدقيقة. (**a**) تبدو الزغيبات في السطح القمي للظهارة قليلة الوضوح بالمجهر الضوئي وتشكل مايسمى **الحافة الفرشاتية** في الخلايا. (**b**) يمكن مشاهدة الزغيبات بشكل أوضح بالمجهر الالكتروني النافذ بالتكبير العالي، لاحظ عدم وصول الخلايا الصماوية المتناثرة (E) في الظهارة إلى السطح القمي وخلوها من الزغيبات. (**c**) تبدو حزم الخيوط الدقيقة العمودية المشكلة للب في كل زغيبة واضحة جداً بالتكبير العالي. لاحظ وجود شبكة انتهائية أسفل الزغيبات وهي شبكة أفقية من خيوط الأكتين الدقيقة والبروتينات المرافقة بما فيها الميوزين. لاحظ وجود غطاء خارج خلوي (غطاء بروتيني سكري، غليكوغالس) سميك فوق الغشاء الهيولي للزغيبات يحتوي على بروتينات سكرية وأنزيمات لإكمال المراحل الأخيرة من هضم وامتصاص نواتج الهضم عبر غشاء الخلية. تُظهر الصورة المدرجة في هذا الشكل مقطعاً عرضياً للزغيبات موضحة التوضع الداخلي لحزم خيوط الأكتين محاطة بغشاء الخلية والغطاء البروتيني السكري. تكبير 45,000. (**d**) رسم تخطيطي يوضح البروتينات الأساسية في الزغيبة. ترتبط **خيوط الأكتين** مع بعضها بروابط تصالبية بوساطة بروتينات مثل **فيمبرين** Fimbrin **وفيللين** Villin وترتبط بغشاء الهيولي بوساطة بروتينات مثل ميوزين I. تمتلك خيوط الأكتين نفس التوجه وتكون نهاياتها القمية مرتبطة مع مواد عديمة الشكل في قمة الزغيبة.

ومتفرعة ويجب عدم الخلط بينها وبين الأهداب الحقيقية. تعمل الأهداب الساكنة على زيادة مساحة سطح الخلية كالزغيبات وتسهيل حركة الجزيئات من وإلى الخلية.

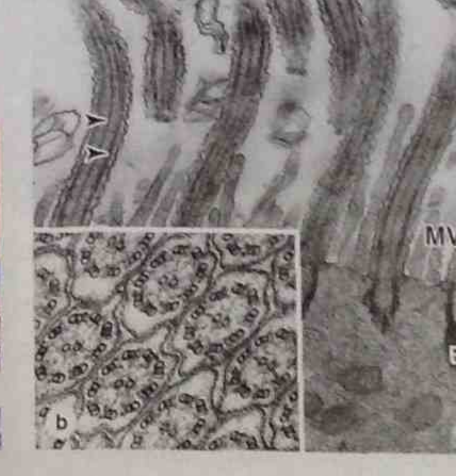


الشكل 4-9: الأهداب الساكنة (المجسمة). توجد في النهايات القمية للخلايا الظهارية الطويلة المبطنة للأعضاء كالبربخ (الظاهر هنا) تعمل العديد من الأهداب الساكنة الطويلة جداً على زيادة مساحة السطح المخصص للامتصاص الخلوي. الهدب الساكن النموذجي أطول بكثير من الزغيبة ويظهر بنية متفرعة ويحتوي على حزم من خيوط الأكتين وغطاء خلوي خارجي مشابه للزغيبات. تكبير 400، صبغة (H&E).

الأهداب Cilia

بنـــى متحركة أسطوانية الشكل توجد على سطح بعض الخلايا الظهارية بطول 5-10 ميكرون وقطر 0.2 ميكرون. تعد الأهداب أطول وأعرض بمرتين من الزغيبة النموذجية. يحاط كل هدب بغشاء الخلية ويحتوي على زوج مركزي من النبيبات الدقيقة يحاط بتسعة أزواج من النبيبات الدقيقة (الشكل 4-10). تنغرس الأهداب بأجسام قاعدية كثيفة إلكترونياً تحت الغشاء الخلوي القمي مباشرة (الشكل 4-10). تمتلك **الاجسام القاعدية** basal bodies بنية مشابهة لبنية المريكزات. تتحرك الأهداب في الخلايا الحية حركة سريعة من الخلف إلى الأمام متناغمة لدفع جريان السائل أو المادة المعلقة باتجاه واحد فوق سطح الخلية الظهارية. تعزى حركة الأهداب إلى نشاط بروتين **الدينين الهدبـــي** Ciliary Dynein الموجود في أزواج النبيبات الدقيقة المحيطية في الخيط المحوري وATP كمصدر الطاقة. يقدر عدد الأهداب في خلية مهدبة في الرغامى بنحو 250. توجد **السوط** Flagella في جسم الإنسان في النطاف فقط ويشبه من حيث البنية الأهداب إلا أنها أطول وتقتصر على سوط واحد فقط في كل خلية.





الشكل 4-10: الأهداب. تبدو الأهداب في الأجزاء القمية للخلايا المبطنة للجهاز التنفسي متطورة جداً. **(a)** تظهر الأهداب عادة بالمجهر الضوئي كبروزات طويلة وأحياناً متشابكة. تكبير 400، صبغة ثلاثي كروم لمالوري. **(b)** مقطع طولي للأهداب بالمجهر الالكترونـــي النافذ يبين الخيط المحوري في كل هدب، تشير رؤوس الأسهم في يسار الشكل إلى النبيبات الدقيقة المحيطية والمركزية. بينما تشير رؤوس الأسهم على اليمين إلى الغشاء البلازمي المحيط بالهدب. يوجد في قاعدة كل هدب جسيم قاعدي **(B)** ينشأ منه. لاحظ زغيبات قصيرة **(MV)** بين الأهداب. تكبير 59,000. تبدو المقاطع العرضية للأهداب (في الصورة المدرجة) على شكل منظومة من النبيبات الدقيقة (9 + 2) في كل هدب. تكبير 80,000.

أنواع الظهارات Types of Epithelia

تقسم الظهارات إلى مجموعتين رئيستين حسب شكلها ووظيفتها: **ظهارات ساترة أو مبطنة** Covering or Lining epithelia، **وظهارات غدية** Glandular epithelia هذا التصنيف غير دقيق نظراً لوجود ظهارات كافة خلاياها مفرزة (الظهارة السطحية للمعدة) أو منتشرة ضمن الخلايا المبطنة (كالخلايا الكأسية المخاطية للأمعاء الدقيقة أو الرغامى).

الظهارات الساترة Covering Epithelial

تنتظم خلاياها في طبقات تكسو السطح الخارجي للجسم أو تبطن تجاويفه. تصنف تبعاً للعدد طبقات الخلايا والصفات الشكلية لطبقة الخلايا السطحية (الجدول 4-2) إلى: **ظهارات بسيطة** Simple epithelia تحتوي على طبقة واحدة من الخلايا **وظهارات مطبقة** Stratified epithelia تحتوي على أكثر من طبقة.

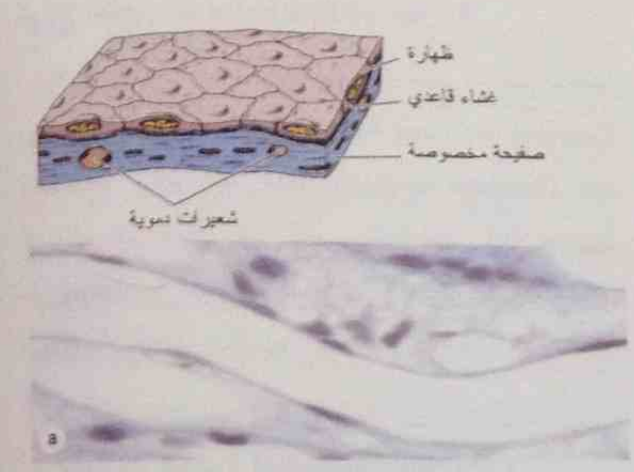
تقسم الظهارات البسيطة بناء على شكل الخلية إلى عدة أنواع: **حرشفية** Squamous (خلايا رقيقة) **ومكعبة** Cuboidal (سماكتها تساوي عرضها) **وأسطوانية** Columnar (طولها أكثر من عرضها) (الشكل 4-11 و4-12 و4-13).

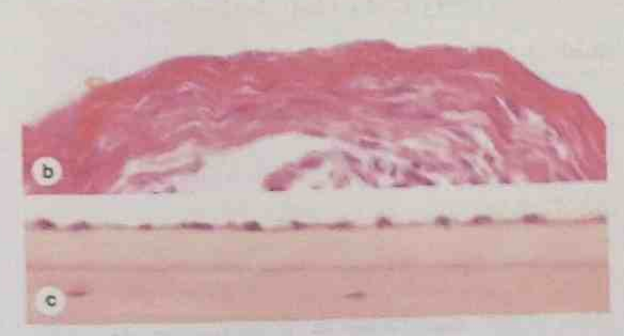
تصنف الظهارات المطبقة حسب شكل الخلايا في الطبقة السطحية إلى: **حرشفية ومكعبة وأسطوانية وانتقالية**.

قد تتقرن الخلايا السطحية الرقيقة جداً (تصبح غنية بالخيوط المتوسطة في الظهارات الحرشفية المطبقة أو قد تكون غير متقرنة (تحتوي على كميات متناثرة من الكيراتين). توجد **الظهارة الحرشفية المطبقة المتقرنة** بشكل أساسي في بشرة الجلد وتشكل خلاياها عدة طبقات. عادة ما تكون الخلايا المجاورة للنسيج الضام التحتي مكعبة أو اسطوانية منخفضة. تصبح الخلايا ذات شكل غير منتظم وتتسطح كلما تراكم فيها الكيراتين من خلال عملية يطلق عليها **التقرن** Keratinization، وتتحرك باتجاه السطح

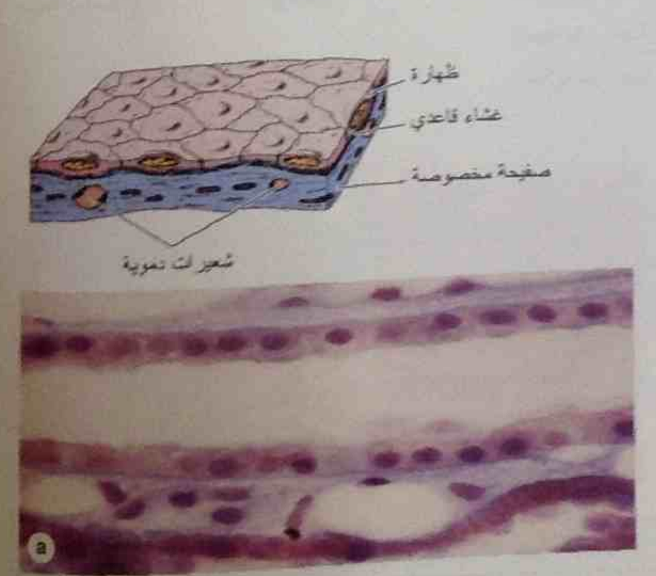
الجدول 4-2: الأنواع العامة للظهارات الساترة في جسم الإنسان

عدد طبقات الخلايا	شكل الخلية	أماكن وجود	وظيفة أساسية
بسيطة (واحدة)	حرشفية	تبطن الأوعية الدموية (خلايا بطانية) تبطن التجاويف المصلية: التامور والجنبة والصفاق (خلايا متوسطة)	تسهيل الحركة في الأحشاء (خلايا متوسطة)، النقل الفاعل عن طريق الاحتساء الخلوي (خلايا بطانية ومتوسطية)، إفراز جزيئات فعالة بيولوجياً (خلايا متوسطية)
	مكعبة	تغطي سطح المبيض وتبطن حويصلات الدرق	وقاية وإفراز
	اسطوانية	تبطن الأمعاء والمرارة	حماية وامتصاص وإفراز وتزليق
مطبقة كاذبة (طبقة من خلايا نواها بمستويات مختلفة. تستند جميع الخلايا على الصفيحة القاعدية ولا تصل جميعها إلى السطح		تبطن الرغامى والقصبات والتجويف الأنفي	حماية وإفراز ونقل الجزيئات العالقة في المخاط بوساطة الأهداب خارج الممرات الهوائية
مطبقة (طبقتين أو أكثر)	حرشفية متقرنة (جافة)	بشرة الجلد	حماية ومنع فقدان الماء
	حرشفية غير قرنية (رطبة)	الفم والمري والحنجرة والمهبل والقناة الشرجية	حماية وإفراز ومنع فقدان الماء
	مكعبة	الغدد العرقية وجريبات المبيض المتطورة	حماية وإفراز
	اسطوانية	ملتحمة العين	حماية
	انتقالية	المثانة والحالب وكويسات الكلية	حماية وقابلية التمدد والانتفاخ



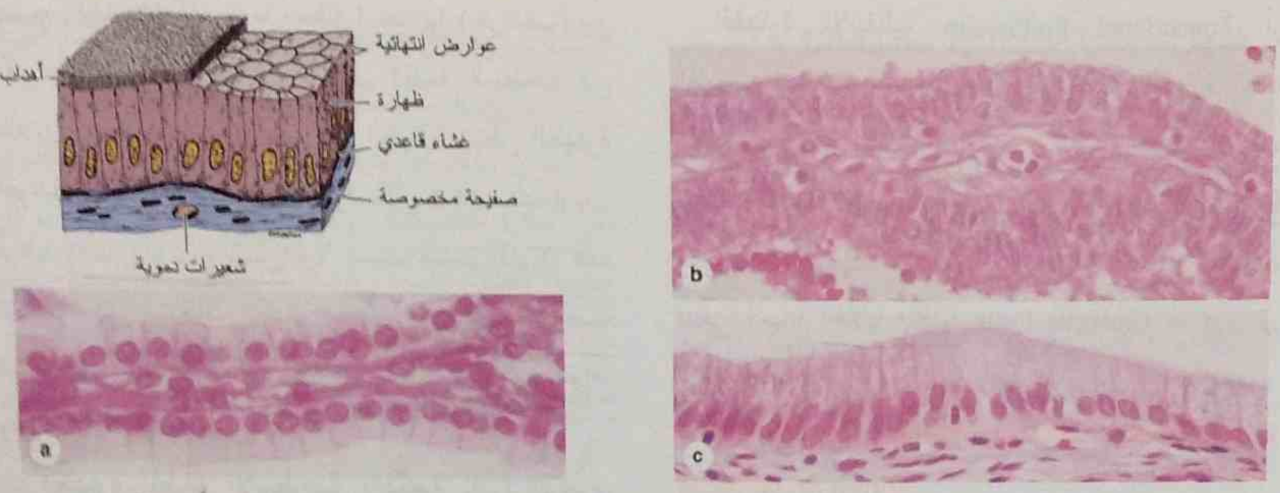


الشكل 4-11: الظهارات الحرشفية البسيطة. تبدو الخلايا في الظهارة الحرشفية البسيطة كطبقة واحدة من خلايا حرشفية رقيقة جداً، تبدو سميكة في مكان وجود النواة كانتفاخ يشير إلى الخلية. عادة ما تكون الظهارات الحرشفية البسيطة متخصصة كبطانة الأوعية الدموية والتجاويف وتقوم بتنظيم عبور مواد النسيج التحتـي من الأوعية الدموية أو التجاويف. تلعب هذه الخلايا الرقيقة دوراً في العبور الخلوي، من أمثلة الظهارة الحرشفية البسيطة: (**a**) بطانة عروة هانلي في الكلية (**b**) ظهارة متوسطية مبطنة للمساريقا (**c**) خلايا مبطنة للسطح الداخلي لقرنية العين. إن الخلايا المتوسطية والبطانية هي في الغالب ظهارة حرشفية بسيطة دائماً. جميعها تكبير 400، صبغة (H&E).

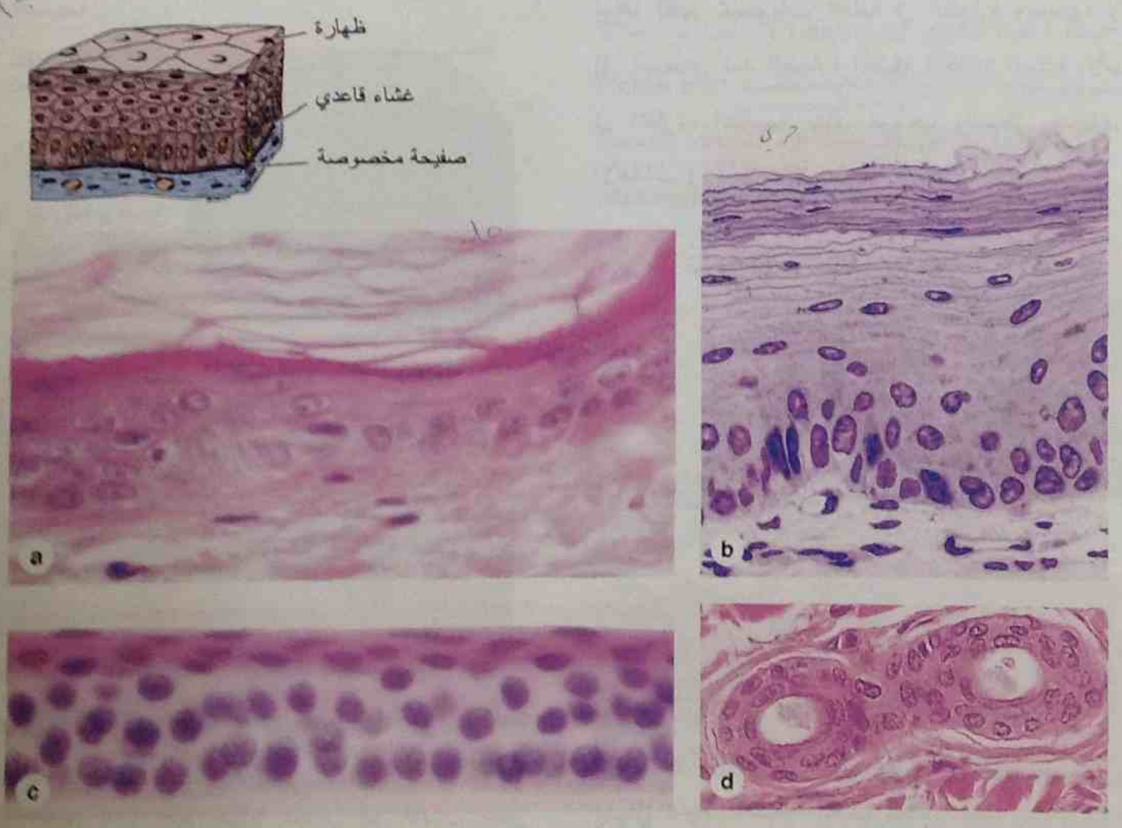




الشكل 4-12: الظهارة الحرشفية المكعبة. تبدو خلايا الظهارة مختلفة في ارتفاعها ولكن طولها يساوي تقريباً عرضها. تعود سماكتها الكبيرة لغزارة هيولاها بالمتقدرات لتأمين الطاقة من أجل الانتقال الفاعل للمواد عبر الظهارة بمستويات عالية. من أمثلة الظهارة المكعبة البسيطة: (**a**) نبيب جامع في الكلية (**b**) قناة بنكرياسية (**c**) ظهارة متوسطية مغطية للمبيض. جميعها تكبير 400، صبغة (H&E).



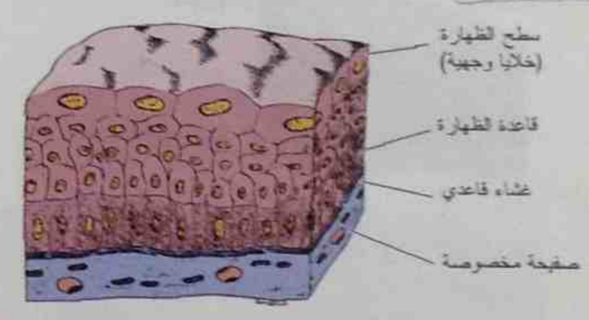
الشكل 4-13: الظهارة الأسطوانية البسيطة. يبدو طول خلايا الظهارة الأسطوانية البسيطة أكبر من عرضها. غالباً ما تكون متخصصة بالامتصاص وتحتوي على زغيبات ويوجد بينها خلايا إفرازية أو خلايا مهدبة. تحتوي مثل هذه الخلايا الظهارية على معقدات اتصال سادة والتصاقية في نهاياتها القمية. ترتبط الخلايا بشكل رخو في المناطق الجانبية القاعدية مما يسمح بانتقال سريع للمواد الممتصة إلى الفراغ بين الخلايا أكثر من انتقال المواد عبر كامل طول الخلايا. نتيجة لوجود كمية كبيرة من الهيولى في الخلايا الأسطوانية فهي تحتوي على متقدرات وعضيات خلوية إضافية من أجل الامتصاص ومعالجة المعلومات. من أمثلة الظهارة الأسطوانية البسيطة (a) القناة الجامعة في الكلية (b) بطانة قناة المبيض المحتوية على خلايا إفرازية مهدبة (c) بطانة الحويصل الصفراوي. كافة الأشكال تكبير 400، صبغة (H&E).



الشكل 4-14: الظهارات المطبقة. تقوم الظهارات الحرشفية المطبقة بوظائف الحماية تتمثل بالوقاية ضد اختراق الميكروبات للنسيج التحتي وضد فقدان الماء. في الجلد، الحماية ضد فقدان الماء والتجفاف له أهمية خاصة لذا فإن الظهارة **تتقرن**. (a) كلما تمايزت الخلايا البشروية في الجلد كلما أصبحت ممتلئة بالكيراتين والمواد الأخرى وبالنهاية تفقد نواها وعضياتها الخلوية. تشكل الحراشف السطحية طبقة تعيق فقدان الماء، وبالنهاية تتوسف وتستبدل بخلايا أخرى من الطبقة السفلية. إن الظهارات المبطنة للعديد من السطوح الداخلية كالمريء، (b) أو المغطية للقرنية، (c) هي ظهارة غير قرنية نظراً لأن الخلايا المتمايزة تحتوي على كميات قليلة من الكيراتين وتحافظ على نواها. تقوم مثل هذه الظهارات بالحماية ضد الميكروبات. نظراً لكونها غير ممتلئة بالكيراتين لذا فإن فقدان الماء ليس بمشكلة. (d) يندر وجود الظهارات المطبقة الأسطوانية والمكعبة ولكن قد توجد في القنوات الإفرازية لبعض الغدد حيث تؤمن الطبقة المضاعفة من الخلايا بطانة أكثر متانة من الظهارات البسيطة. تكبير 400، (b) صبغة PT، (a, c, d) صبغة (H&E).

لتصبح رقيقةً وتشكل حزماً معطلة استقلابياً (حراشف) من الكيراتين خالية من النوى. تساهم الطبقة السطحية من الخلايا في منع فقدان الماء عبر هذه الظهارة. تبطن **الظهارة الحرشفية المطبقة غير القرنية** (الشكل 4-14) التجاويف الرطبة (الفم والمري والمهبل) ولا يسبب فقدان الماء في هذه الأماكن أي مشكلة. تكون الخلايا الحرشفية في الطبقة السطحية من الظهارة اللاقرنية على قيد الحياة وتحتفظ بنواها وفيها كمية متوسطة من الكيراتين.

الظهارة المطبقة الأسطوانية والمكعبة نادرة الوجود، توجد الظهارة المطبقة الأسطوانية في ملتحمة العين مبطنة لجفون العين وتتمثل وظيفتها بالحماية وإفراز للمخاط. يقتصر وجود الظهارة المطبقة المكعبة على القنوات الإفرازية الكبيرة للغدد العرقية واللعابية وتؤمن بطانة أكثر تماسكاً من الظهارة البسيطة.





الشكل 4-15: الظهارة الانتقالية أو الظهارة البولية. تحتوي الظهارة المطبقة الانتقالية المبطنة للمثانة البولية على خلايا سطحية دائرية أو على شكل القبة. تتميز هذه الخلايا بصفتين غير عاديتين تتمثل باحتوائها على أغشية متخصصة وقدرتها على مقاومة تأثيرات فرط توتر البول وحماية الخلايا التحتية من هذا المحلول السام. تتميز خلايا الظهارة الانتقالية بقدرة ارتباطاتها مع بعضها على التكيف عند امتلاء المثانة وتمدد جدرانها. تحتوي الظهارة الانتقالية في المثانة الممتلئة على القليل من الطبقات الخلوية مقارنة مع حالة عدم امتلائها. تكبير 400، صبغة (H&E).

الظهارة الانتقالية Transitional Epitheluim أو الظهارة البولية Urothelium تبطن هذه الظهارة المثانة البولية والحالب والجزء العلوي من الإحليل. تتميز هذه الظهارة بطبقة سطحية من خلايا شبه قُبِّيَّة Dome like cells وهي خلايا ليست حرشفية أو أسطوانية (الشكل 4-15)، تدعى أحياناً **الخلايا المظلّيّة** Umbrella Cells لها دور في الوقاية ضد فرط توتر البول وضد التأثيرات السامة للبول. نظراً لأهمية هذه الخلايا السطحية يتغير شكلها حسب درجة تضخم جدران المثانة.

إضافة إلى أنواع الظهارات المطبقة السابقة يوجد نوع آخر يصنف كظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة (موهمة) Pseudostratified columnar epithelium تدعى بهذا الاسم نظراً لكون جميع الخلايا ملتصقة بالصفيحة القاعدية إلا أن نواها تظهر بمستويات مختلفة في الظهارة وبعضها لا يصل إلى السطح. تعد الظهارة المطبقة الكاذبة المهدبة الأسطوانية في المجاري التنفسية مثالاً نموذجياً (الشكل 4-16). تكثر الأهداب في الخلايا الأسطوانية في هذه الظهارة.





الشكل 4-16: الظهارة المطبقة الكاذبة. تبدو الخلايا في الظهارة المطبقة الكاذبة وكأنها عدة طبقات ولكن النهايات القاعدية لهذه الخلايا على اتصال مع الغشاء القاعدي الذي يبدو سميكاً جداً في هذه الظهارات. أكثر الأمثلة نموذجية هي الظهارة الأسطوانية المطبقة الكاذبة المهدبة في القناة التنفسية العليا والتـي تحتوي على أنواع من الخلايا فيها نوى بمستويات مختلفة تعطي شكلاً كاذباً للتطبق الخلوي. تكبير 400، صبغة (H&E).

الظهارات الغدية Glandular epithelia

تتألف من خلايا متخصصة بالإفراز. تُختزن الجزيئات المراد إفرازها في حويصلات صغيرة محاطة بغشاء تدعى **حبيبات إفرازية** Secretory granules.

يمكن للخلايا الظهارية الغدية تصنيع وتخزين وإفراز البروتينات (كالبنكرياس) أو الشحوم (كالغدد الزهمية والكظرية) أو معقد من البروتينات والسكريات (كالغدد اللعابية). تفرز غدة الثدي المواد الثلاث السابقة. تحتوي بعض الغدد على خلايا ذات نشاط تصنيعي منخفض (كالغدد العرقية) تفرز بشكل أساسي الماء والشوارد المنقولة إلى الغدة من الدم.

يمكن تصنيف الظهارات التـــي تشكل غدداً في الجسم بناءً على عدة معايير، فمثلاً تصنف حسب عدد الخلايا إلى: **غدد وحيدة الخلية** Unicellular gland وتتألف من خلايا مفرزة مفردة كبيرة الحجم كالخلايا الكأسية Goblet Cell المبطنة للأمعاء الدقيقة أو الموجودة في القنوات التنفسية (الشكل 4-17). **وغدد متعددة الخلايا** Multicellular gland مكونة من تجمعات من الخلايا يطلق عليها بشكل عام مصطلح غدة ويُستخدم لوصف تجمعات كبيرة معقدة من خلايا ظهارية كالغدد اللعابية والبنكرياسية.

تنشأ الغدد في أثناء الحياة الجنينية من ظهارات ساترة من خلال تكاثر واختراق الخلايا الظهارية النسيج الضام التحتـــي ومن ثم تمايزها إلى ظهارات غدية (الشكل 4-18).

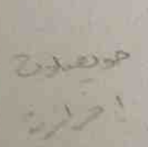
تُصنف الغدد حسب طريقة طرح المفرزات إلى **غدد داخلية الإفراز** Endocrine، فقدت اتصالها مع السطح الذي نشأت منه في أثناء تطورها، لذا تخلو الغدد من القنوات وتنتقل مفرزاتها إلى أماكن تأثيرها عبر مجرى الدم وليس عن طريق الجهاز القنوي. **وغدد خارجية الإفراز** Exocrine، حافظت على اتصالها مع السطح الظهاري، يأخذ الاتصال شكل قنوات نبيبية مبطنة بخلايا ظهارية يتم من خلالها عبور المفرزات إلى السطح. تحيط محفظة من نسيج ضام في كلا النوعين من الغدد داخلية وخارجية الإفراز. تُقسم الغدة بحواجز ضامة إلى فصوص، والتـــي تنقسم بدورها إلى فصيصات. يفصل ويربط النسيج الضام المكونات الغدية مع بعضها (الشكل 4-19).

تحتوي الغدد خارجية الإفراز على **جزء إفرازي** يحتوي على خلايا متخصصة بالإفراز **وقنوات** تنقل المفرزات إلى خارج الغدة. يسمح الشكل البنيوي للجزء الإفرازي والقنوي بتصنيف الغدد إلى مايلي (الشكل 4-20):

- قنوات بسيطة (غير متفرعة) أو مركبة (متفرعة إلى فرعين أو أكثر)
- الأجزاء الإفرازية أنبوبية (قصيرة أو طويلة أو ملتفة) أو عنبية (كروية أو دائرية)
- الجزء المفرز قد يكون متفرعاً
- تحتوي الغدد المركبة على أجزاء إفرازية أنبوبية، عنبية أو عنبية أنبوبية

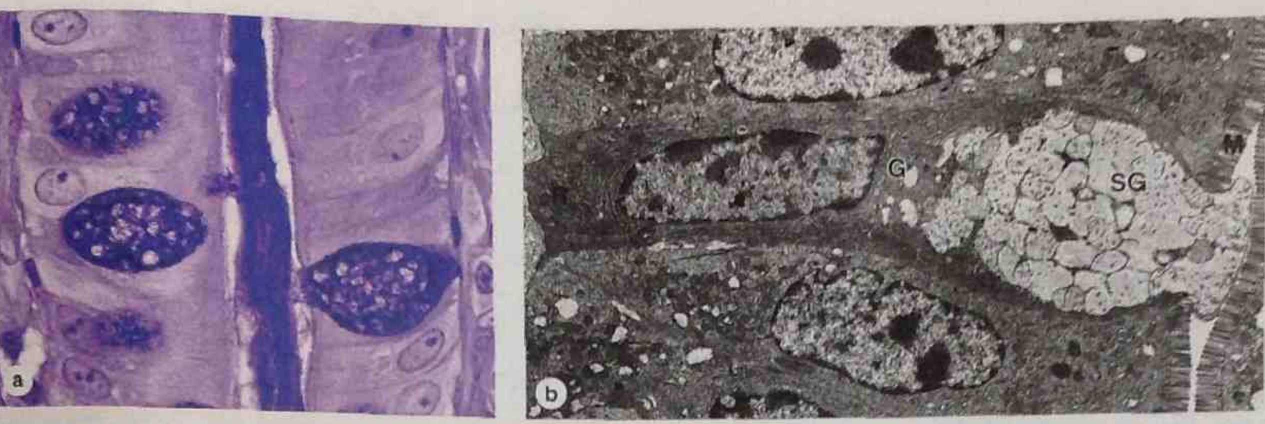
تصنف الغدد خارجية الإفراز وظيفياً حسب طريقة طرح منتجاتها إلى (الشكل 4-21):

- **غدد ذات إفراز فارز (دائم)** Merocrine يطلق عليه أحياناً إفراز ناتح Eccrine. يشمل إخراج خلوي نموذجي للبروتينات والبروتينات السكرية وهو من أكثر الطرائق شيوعاً في الإفراز.



- **غدد ذات إفراز منفرز (كلي)** Holocrine يشمل امتلاء الخلية بالمنتج الإفرازي ثم تتمزق الخلية بكاملها وتسقط. يشاهد هذا نوع من الإفراز بوضوح في الغدد الزهمية للجلد (الشكل 4-22).
- **غدد ذات إفراز مفترز (قمي)** Apocrine نوع وسطي بين الفارز والمنفرز. عادة ما يكون المنتج الإفرازي قطيرة شحم كبيرة تُطرح مع بعض الهيولى القمية والغشاء الهيولي (الشكل 4-23).

يمكن أن تصنف الغدة خارجية الإفراز ذات الإفراز الفارز إلى **مصلية** Serous أو **مخاطية** mucous تبعاً لطبيعة البروتينات أو البروتينات السكرية المفرَزة والخواص التلوينية للخلايا المُفرِزة. إن الخلايا العنبية في البنكرياس والغدد اللعابيـــة (النكفيـــة) أمثلة على النموذج المصلـــي الذي يفرز



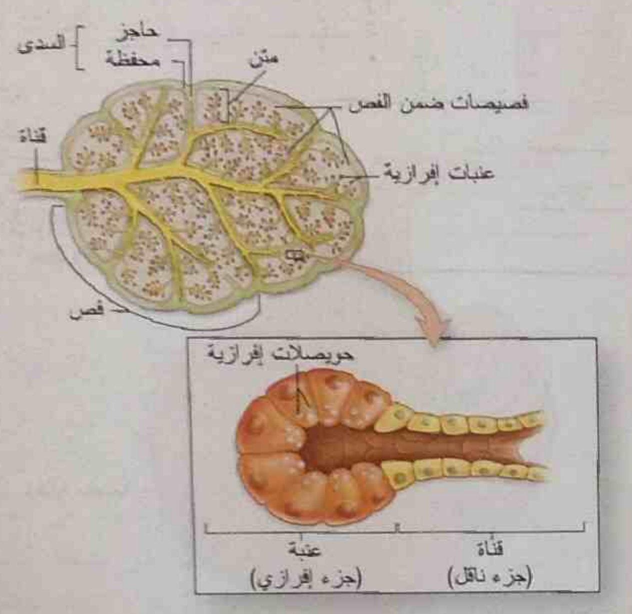
الشكل 4-17: الخلايا الكأسية: غدد وحيدة الخلية. مقطع في الظهارة المبطنة للأمعاء الغليظة تبين خلايا كأسية مبعثرة تفرز المخاط في الفراغ خارج الخلوي. (**a**) تبدو طليعة المخاط مخزنة في حبيبات هيولية في الخلايا الكأسية ويبدو المخاط المفرز ملوناً بالأزرق الداكن بصبغة خاصة للبروتينات السكرية. تكبير 400، صبغة PAS- PT. (**b**) البنية الدقيقة لخلية كأسية، لاحظ نواة قاعدية محاطة بشبكة هيولية داخلية خشنة (R) وتجمع كثيف لأجهزة غولجي متطورة (G) في الجزء العلوي للنواة، تمتلئ النهاية القمية بحبيبات إفرازية كبيرة (SG) تحتوي على المخاطين. يُطرح المخاطين عالي اللزوجة عن طريق الإخراج الخلوي وبعدها يتم حلمتهه ليشكل مخاطاً في اللمعة المبطنة بالزغيبات (M). تكبير 17,000.

ظهارة
صفيحة قاعدية
نسيج ضام
تكاثر الخلايا ونموها للداخل في النسيج الضام المجاور
اختفاء الخلايا القنوية
قناة
جزء إفرازي
غدد خارجية الإفراز
شعيريات دموية
جزء إفرازي
غدد صماء

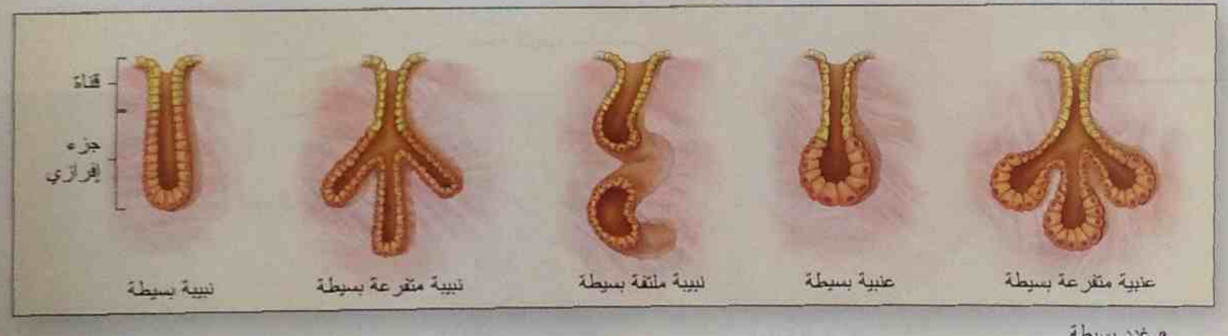
الشكل 4-18: تشكل الغدد من الظهارات الساترة. تتكاثر الخلايا الظهارية في أثناء فترة التطور الجنيني وتخترق النسيج الضام التحتي، قد تبقى متصلة أو تفقد اتصالها بالظهارة السطحية. في حالة بقاء الاتصال مع الظهارة السطحية تتشكل غدد خارجية الإفراز وعند فقدان الاتصال مع الظهارة السطحية تتشكل غدد صماوية. تقوم الغدد خارجية بإفراغ محتوياتها على سطح الجسم أو الأمعاء عن طريق مجموعة من القنوات نشكلت من الاتصال الظهاري. تنتظم خلايا الغدد الصماء التي تفرز الهرمونات في حبال أو جريبات فيها لمعات لتخزين المنتجات الإفرازية. يتم تحرير المنتجات الإفرازية من الحبال (اليسار) أو جريبات (اليمين) خارج الخلية ويتم التقاطها بوساطة الأوعية الدموية ثم توزيعها إلى أنحاء الجسم.

أنزيمات هاضمة. تحتوي الخلايا المصلية في النهايات القاعدية على شبكة هيولية خشنة وأجهزة غولجي متطورة جداً وقممها ممتلئة بحبيبات إفرازية في مراحل مختلفة من نضج (الشكل 4-24) لذا تتلون الخلايا المصلية بكثافة بالملونات الحمضية أو الأساسية.

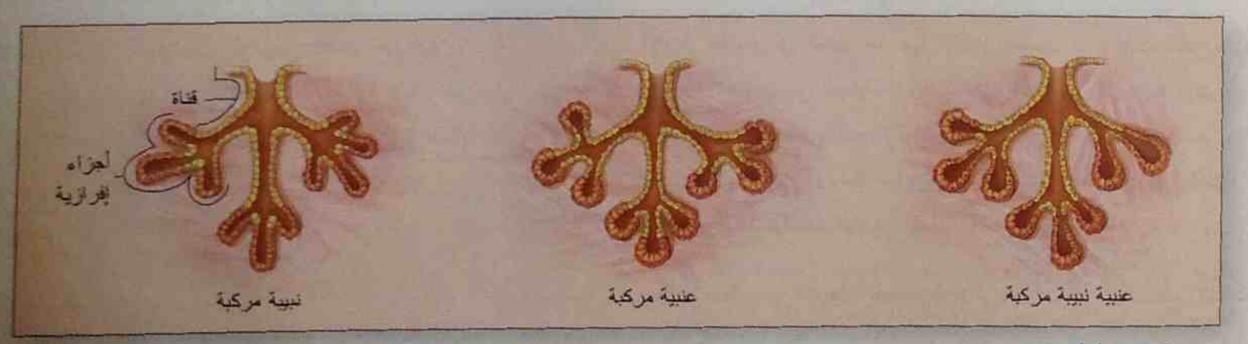
خلايا مخاطية Mucus Cells، يمتلئ الجزء القمي بحبيبات إفرازية تحتوي على بروتينات سكرية محبة للماء تدعى **المخاطين** Mucins كالخلايا الكأسية، وتكثر فيها الشبكة الهيولية الخشنة وأجهزة غولجي متطورة. عندما يتحرر المخاطين من الخلية ينحل بالماء ويشكل **المخاط**، وهو مادة لزجة مرنة واقية مزلقة. تتلون الحبيبات المحتوية على المخاطين بصبغة PAS الملونة للبروتينات السكرية بشكل جيد (الشكل 4-a17). لا تتلون الحبيبات المحتوية على المخاطين بشدة بالملونات الحمضية كالحبيبات المولدة للإنزيمات في الخلايا المصلية (الشكل 4-25). تنتظم الخلايا المخاطية في الغدد الكبيرة كنبيبات إفرازية وتتواجد الخلايا المصلية في الغدد اللعابية المختلطة المصلية المخاطية كأهلة مصلية على شكل تجمعات هلالية في نهايات النبيبات المخاطية (الشكل 4-26).



الشكل 4-19: البنية العامة للغدد خارجية الإفراز. تحتوي الغدد خارجية الإفراز على قنوات تفضي إلى عضو ما أو سطح الجسم. تسير القناة في الغدد ضمن الترابيق وتتفرع بشكل متكرر حتى تنتهي تفرعاتها الصغيرة في الأجزاء المفرزة من الغدد.

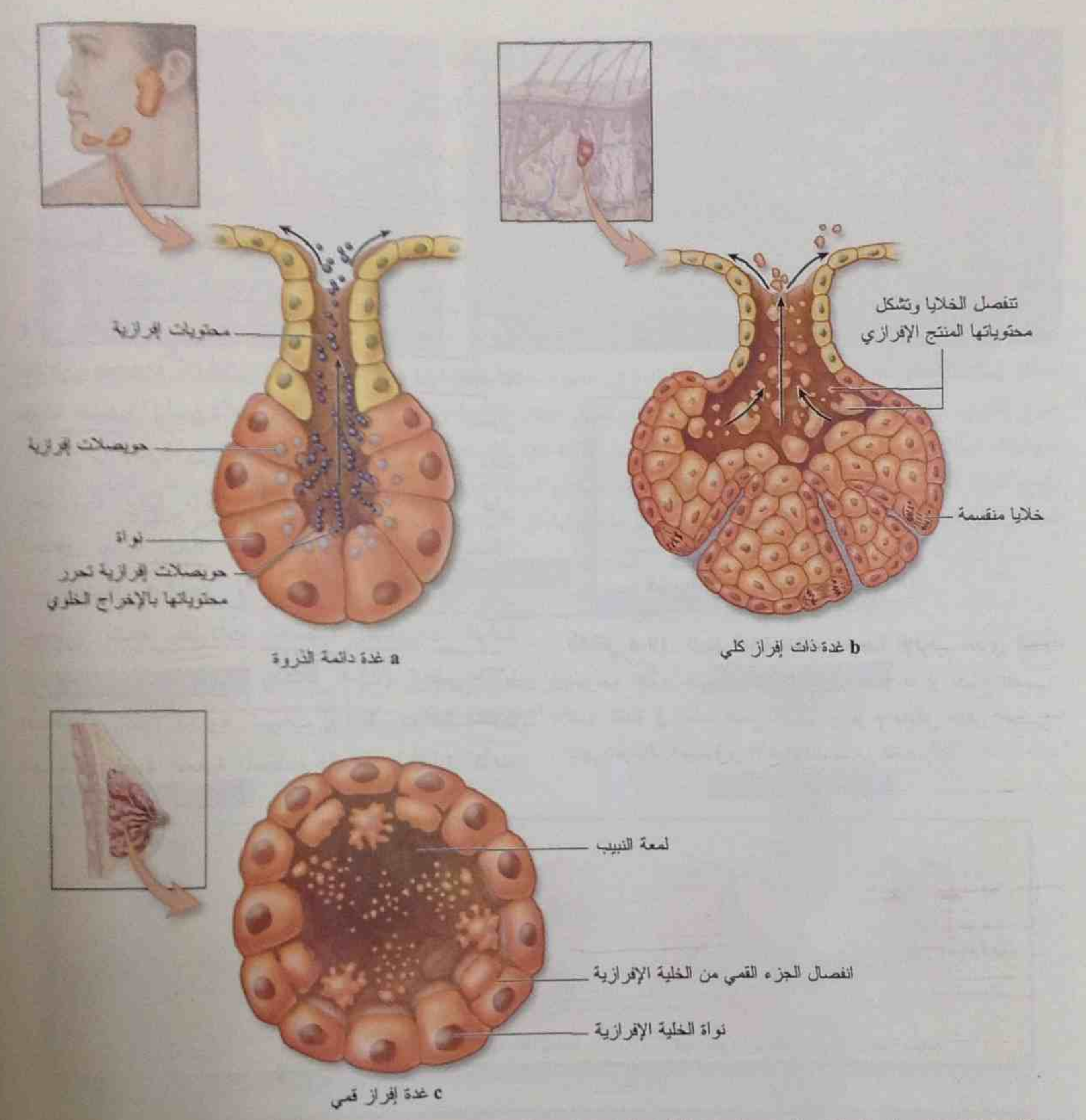


a غدد بسيطة



b غدد مركبة

الشكل 4-20: التصنيف الشكلي للغدد خارجية الإفراز. (a) تحتوي الغدد البسيطة على قنوات غير متفرعة قد تكون قصيرة أو طويلة أو ملتفة. يمكن أن تكون الأجزاء المفرزة أنبوبية أو أسطوانية الشكل أو عنبية لها شكل بصلي أو كيسي. (b) تحتوي الغدد المركبة على قنوات متفرعة تقوم بنقل مفرزات العديد من الوحدات الإفرازية وقد تكون الوحدات الإفرازية جميعها أنبوبية أو عنبية أو تكون اتحاداً لكلا الشكلين.



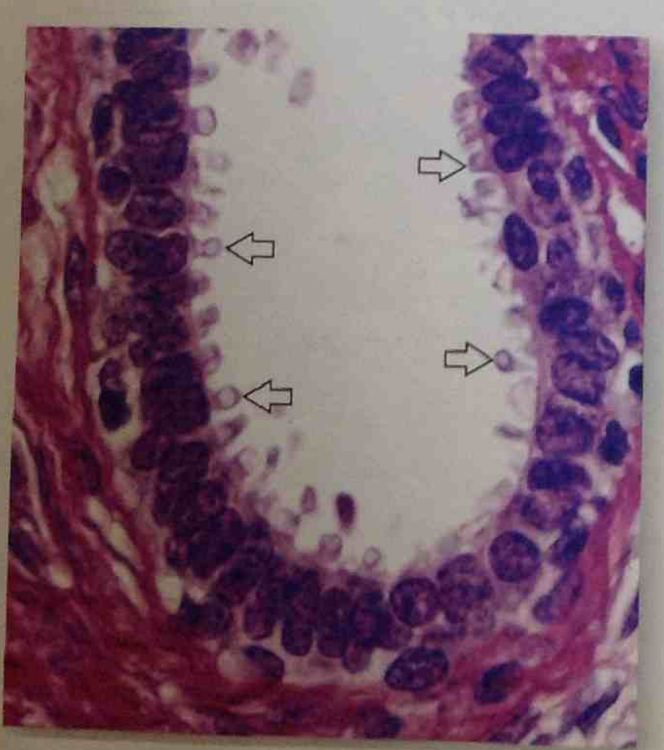
الشكل 4-21: التصنيف الوظيفي للغدد خارجية الإفراز تختلف آليات الإفراز الخلوي في الغدد خارجية الإفراز حسب نوع المادة المفرزة **(a)** غدد دائمة الذروة: تُفرز عادة المنتجات الإفرازية المحتوية على بروتينات بالإخراج الخلوي من النهاية القمية للخلايا المفرزة. **(b)** غدد ذات إفراز كلي: تنتج الغدد مفرزاتها بزوال الخلايا الإفرازية نفسها، فعند اكتمال تمايز الخلايا تمتلئ الغدد بالمنتج الإفرازي. الغدد الزهمية في أجربة الشعر مثالاً نموذجي للغدد ذات الإفراز الكلي. **(c)** يتضمن إفراز الغدد ذات الإفراز القمي فقدان جزء كبير من الهيولى القمية وعادة ما تحتوي على قطيرة أو عدة قطيرات دهنية. ينفصل الجزء القمي من الخلية ليحرر محتوياته في أثناء عبوره في القناة. يشاهد الإفراز القمي والفارز في غدد الثدي.

تحتوي العديد من الغدد خارجية الإفراز كالعرقية والدمعية واللعابية والثدي على **خلايا عضلية ظهارية** Myoepithelial Cells مغزلية أو نجمية الشكل تتوضع بين الصفيحة القاعدية والسطح القاعدي للخلايا الإفرازية أو القنوية (الشكل 4-27). تحيط الخلايا بالعنبة الغدية كالأخطبوط المحيط بصخرة دائرية الشكل وتنتظم بشكل طولانـــي على طول القنوات. ترتبط الخلايا العضلية الظهارية مع بعضها ومع الخلايا الظهارية بارتباطات فضوية وجسيمات رابطة. هذه الخلايا متخصصة بالتقلص وتحتوي عـــدداً كبيراً من خيوط الأكتين والميوزين. تتمثل الوظيفة

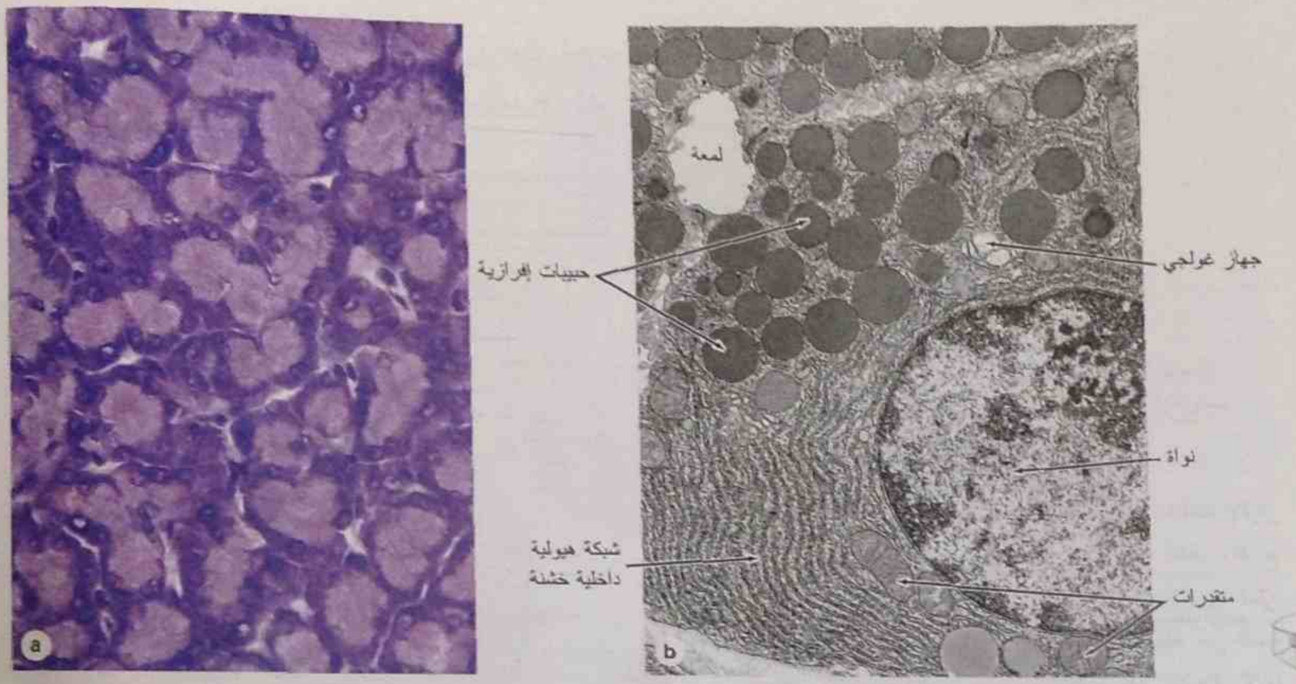
الأساسية للخلايا الظهارية العضلية بالتقلص حول الجزء الإفرازي أو على الجزء الناقل للغدة وبهذا تساعد في دفع إفرازات الغدة إلى الخارج.



الشكل 4-22: الإفراز الكلي في الغدد الزهمية. يشاهد الإفراز الكلي بوضوح في الغدد الزهمية المجاورة لأجربه الشعر. تخرج كامل الخلية الممتلئة بالمنتجات الإفرازية في أثناء الإفراز. تمتلئ الخلايا غير المتمايزة في الأجزاء المحيطية والعميقة من الغدة بحبيبات غنية بالشحم وتصبح استقلابياً غير نشيطة كلما نضجت وتحركت باتجاه الأمام والأعلى إلى مركز الغدة. عندما تمايز بشكل نهائي تنفصل الخلايا وتزول بسرعة لتشكل مفرزات تعمل على حماية وتزليق الجلد والشعر المجاور. تخلو الغدد الزهمية من الخلايا الظهارية العضلية. تتكاثر خلايا الغدد بكثافة ويعمل النسيج الضام غير المرن في المحفظة بشكل مستمر على دفع منتجات الإفرازات إلى القناة. تكبير 200، صبغة (H&E)



الشكل 4-23: الإفراز بائد الذروة أو القمي في غدة الثدي تبدو الأجزاء الإفرازية في غدة الثدي من النمط القمي. يُطرح المنتج الإفرازي مع أجزاء من الهيولى القمية (أسهم). يحتوي الجزء المحرر من الخلية قطيرات شحمية. يحدث أيضاً إفراز دائم الذروة من نفس أو من خلايا أخرى في الوحدات الإفرازية. تكبير 400، صبغة (PSH)



الشكل 4-24: الخلايا المصلية. تنتظم الخلايا العنبية المصلية في الغدد خارجية الإفراز في البنكرياس على شكل عنبات صغيرة تحتوي 5-10 خلية ذات لمعة صغيرة جداً. لهذه الخلايا شكل هرمي قمتها في لمعة الغدة. (**a**) تبدو الخلايا بالمجهر الضوئي ذات نهايات قمية أيوزينة التلون نتيجة لغزارتها بالحبيبات الإفرازية الناضجة بينما تحتوي نهاياتها القاعدية على نواة دائرية كبيرة وتكثر فيها الشبكة الهيولية الخشنة، مما يجعل قاعدة الخلايا شديدة التلون القعدي، تكبير 200 صبغة PT. (**b**) صورة إلكترونية لجزء من خلية عنبية مصلية. لاحظ غزارة الشبكة الهيولية الداخلية والحبيبات الإفرازية وأجهزة غولجي وصغر حجم لمعة العنبة. تكبير 13,000. إن الإفراز في هذه الخلايا هو من النمط القارز حيث تمتلئ الحبيبات الناضجة المولدة للأنزيمات بالأنزيمات الهاضمة وتبقى في قمة الخلية حتى يتم تحفيز الخلية على الإفراز. تطرح بعض الخلايا حبيباتها الإفرازية عن طريق الإخراج الخلوي مباشرة بعد أن يكتمل تشكلها في جهاز غولجي.

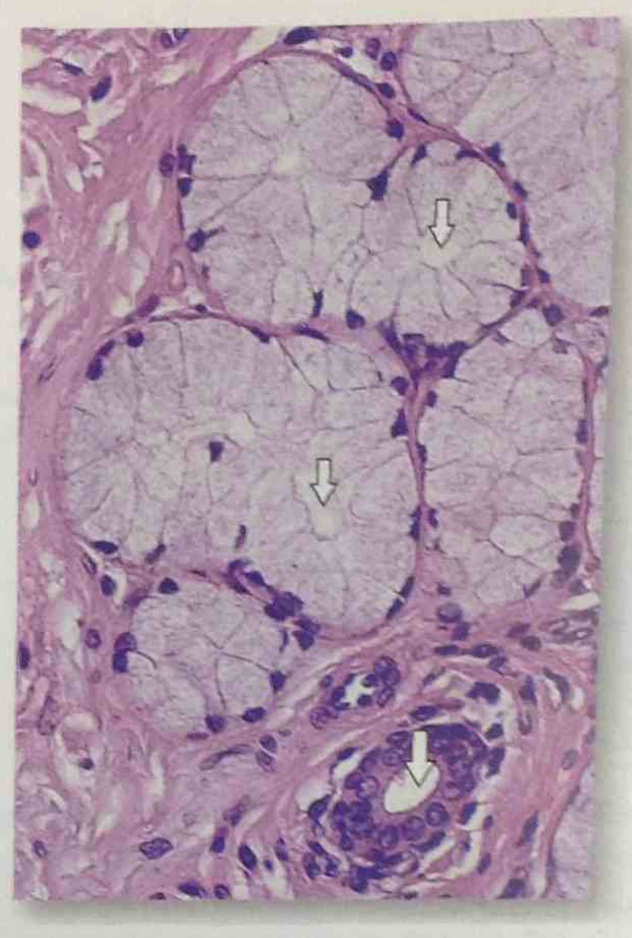
الغدد الصماوية هي أماكن إنتاج **الهرمونات** وهي عبارة عن ببتيدات متعددة أو عوامل ذات منشأ شحمي تُطرح إلى السائل النسيجي وبعدها تنتشر إلى الدم ومن ثم إلى الدورة الدموية. ترتبط الهرمونات بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا المستهدفة في مناطق أخرى من الجسم، وغالباً على سطح خلايا الغدد الصماوية الأخرى. قد توجد المستقبلات على خلايا قريبة من الخلايا المفرزة للهرمونات أو على الخلايا نفسها، في هذه الحالة تدعى الإشارة الخلوية **بنظير صماوية أو ذاتية**، على التوالي. تُنتَج الهرمونات من خلايا مستقلة متناثرة أو من خلايا ذات وظائف رئيسة أخرى كبعض الخلايا العضلية القلبية. تشكل خلايا المتن في الغدد الصماوية الكبيرة حبال أو سلاسل من خلايا متناثرة بين شعيرات دموية متوسعة (كقشرة الكظر)، أو مبطنة لجريب مملوءة بمنتجات إفرازية مختزنة (كالغدة الدرقية).

تحرر بعض الغدد الصماء أكثر من هرمون واحد. تحتوي بعض الأعضاء كالبنكرياس على وظيفتين خارجية وداخلية الإفراز، وكذلك الكبد الذي يحتوي على خلايا تؤدي وظيفتها بطريقتين: تفرز مكونات الصفراء إلى الجهاز القنوي وتفرز المكونات الأخرى إلى مجرى الدم.

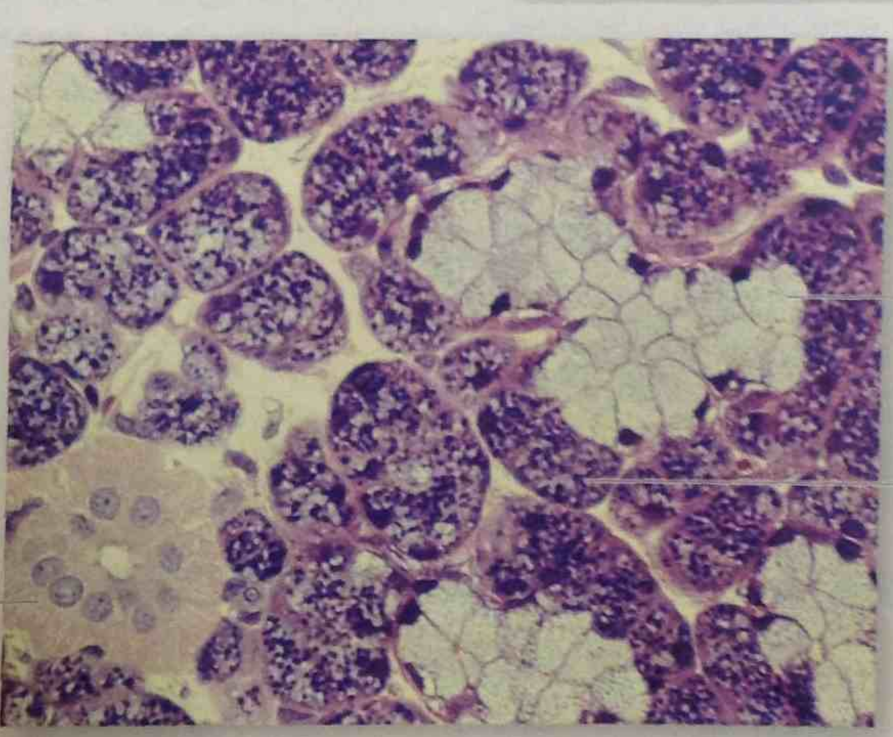
النقل عبر الظهارات

Transport Across Epithelia

تمتلك جميع الخلايا القدرة على نقل شوارد معينة ضد تدرج التركيز والكمون الكهربائي. من الأمثلة الهامة على نقل الشوارد، يُطرح NA^+ بشكل فاعل عن طريق Mg^{+2} بتحفيز من $NA^+\backslash K^+$-ATPase **(مضخة الصوديوم)** للمحافظة على التركيز المنخفض المطلوب لشوارد الصوديوم داخل الخلايا (5-15 ميلي مول/لتر مقابل 40 ميلي مول/لتر في السائل خارج الخلوي عند الثدييات).



الشكل 4-25: الخلايا المخاطية. تبدو الخلايا المخاطية أكبر من الخلايا المصلية وتحتوي على نوى مسطحة قاعدية. يمتلئ الجزء القاعدي ومعظم أجزاء الهيولى في كل خلية مخاطية بحبيبات محتوية على المخاطين، كالغدد الكأسية. تحتوي المناطق القاعدية من الخلايا المخاطية على نواة وشبكة هيولية خشنة وجهاز غولجي متطور. يكثر في جهاز غولجي والشبكة الهيولية الخشنة أنزيمات تدعى غليكوزيل ترانسفيراز تقوم بربط سلاسل البيبتيدات المتعددة بالسكريات لتشكل بروتينات سكرية. يحتوي المخاط على العديد من البروتينات السكرية التي تملك خواص ارتباطية مع الماء. تكون لمعات النبيبات المخاطية (أسهم) أكبر حجماً من المصلية. يشير السهم الكبير إلى قناة إفرازية. تكبير 200 صبغة PT. توجد خلايا مخاطية أخرى في المعدة ومختلف الغدد اللعابية والجهاز التنفسي والقناة التناسلية. هناك اختلاف كبير بين هذه الخلايا في الصفات الشكلية والطبيعية الكيميائية لمفرزاتها.

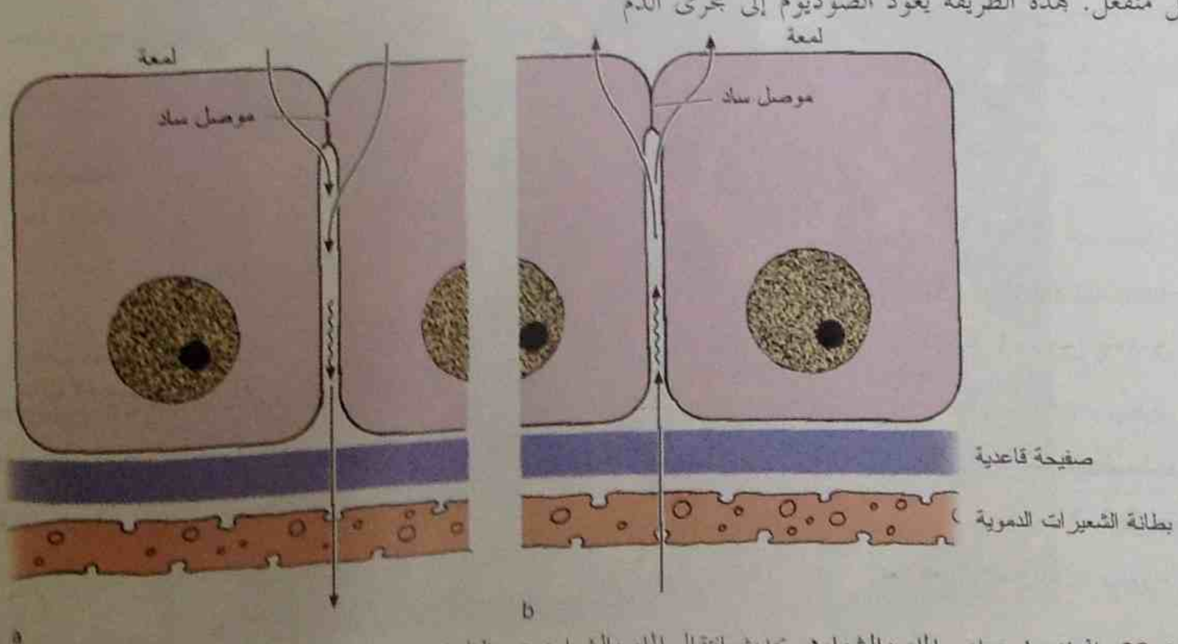


الشكل 4-26: الغدد المصلية المخاطية والغدد الأنبوبية العنبية المركبة. تحتوي الغدد اللعابية تحت الفكية على وحدات إفرازية مخاطية ومصلية لها شكل نبيبي وعنبي على التوالي. تبدو تجمعات الخلايا المصلية في نهايات بعض الغدد المخاطية النبيبية على شكل بنى هلالية الشكل تدعى العنبات الهلالية المصلية. لاحظ في الجزء اليساري من الشكل قناة مخططة تحتوي أغشيتها القاعدية على طيات طويلة فيها العديد من المتقدرات. هذا الترتيب للغشاء القاعدي يشير إلى أن خلايا القناة متخصصة بنقل الشوارد عبر الظهارة. تكبير 400، صبغة PT.

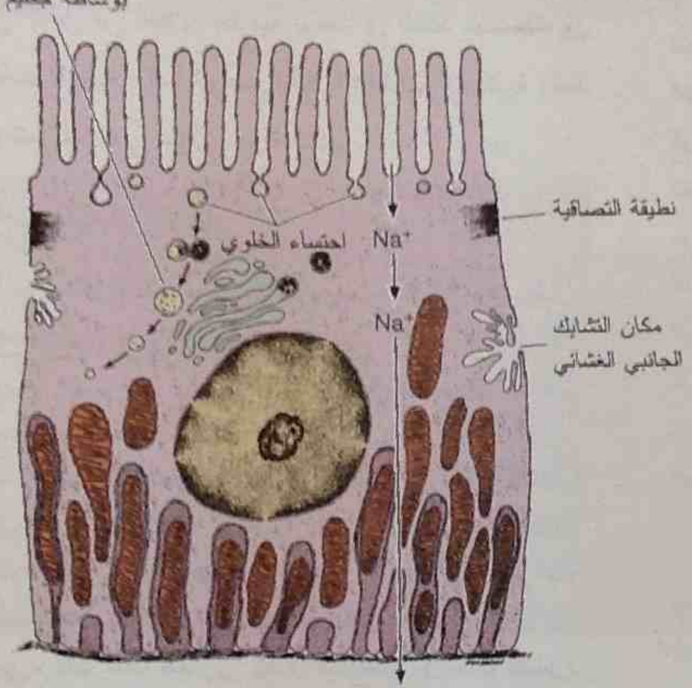
تنقل بعض الخلايا الظهارية الشوارد والسوائل بشكل فاعل عبر الظهارة من القمة إلى القاعدة أو من القاعدة إلى القمة، تعرف هذه العملية **النقل عبر الخلوي** Transcellular transport (الشكل 4-28). تلعب الارتباطات السادة دوراً مهماً في عملية النقل في كلا الاتجاهين. تغلق الارتباطات السادة الأجزاء القمية للخلايا وتمنع الانتشار الرجعي للمواد المنقولة عبر الظهارة. تعتبر خلايا النُّبيبُ المُلتفُّ الدَّانـــي في الكلية مثالاً نموذجياً لدراسة عملية النقل عبر الخلوي المنظمة. تعبر شوارد الصوديوم بشكل حر من السطح القمي للخلايا إلى لمعة النبيب، بالمقابل وللمحافظة على توازن كهربائي وتناضحي تعبر كميات متساوية المول من الكلوريد والماء بعد نفوذ شوارد الصوديوم إلى داخل الخلية. تحتوي السطوح القاعدية لهذه الخلايا على طيات يمكن رؤيتها بالمجهر الالكترونـــي وتحتوي أيضاً على تشابكات دقيقة في طيات الغشاء بين الخلايا المتجاورة مما يزيد مساحة السطح لحدوث النقل. تتمركز مضخات الصوديوم بين الأغشية القاعدية والجانبية. يتوضع بين هذه الطيات متقدرات تؤمن الطاقة من أجل طرح شوارد NA^+ بشكل فاعل من الغشاء القاعدي للخلية يتبعها الكلوريد والماء بشكل منفعل. بهذه الطريقة يعود الصوديوم إلى مجرى الدم ولا يُفقد بكميات كبيرة في البول.

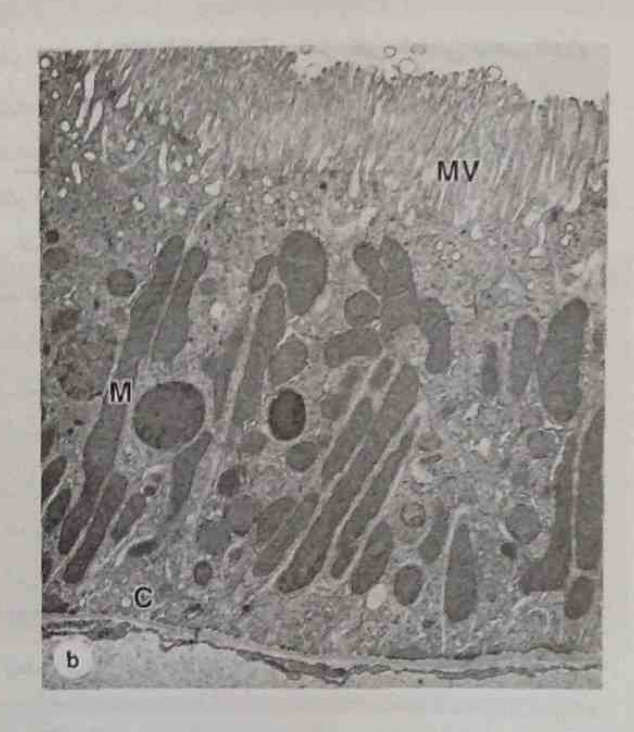


الشكل 4-27: الخلايا العضلية الظهارية. (a) جزء من عنبة في غدة لعابية يُظهر خليتين إفرازيتين فيهما حبيبات إفرازية. تُحاط العنبة باستطالات تقلصية من خلية ظهارية عضلية (M). تكبير 20,000. (b) خلية ظهارية عضلية ملونة مناعياً ضد أكتين العضلات الملساء تبين إحاطتها بكامل العنبة. يؤدي تقلص الخلية الظهارية العضلية إلى انضغاط العنبة ويساعد في قذف المنتجات الإفرازية إلى القناة. تكبير 200، صبغة الهيماتوكسيلين ايوزين كملون مباين.



الشكل 4-28: إفراز وامتصاص الماء والشوارد. يحدث انتقال الماء والشوارد عبر الظهارات بطرائق مختلفة، تبعاً لنوع النسيج الذي يحدث فيه الانتقال (a) يوضح اتجاه الانتقال من اللمعة إلى الأوعية الدموية كما في الحويصل المراري والأمعاء، تدعى هذه العملية **الامتصاص** وتعمل على تركيز الصفراء وسحب الماء والشوارد من هذه الأعضاء. (b) يوضح النقل بالاتجاه المعاكس من الأوعية الدموية إلى اللمعة كما في الضفيرة المشيمية والجسم الهدبـــي والغدد العرقية. تدعى هذه العملية **الإفراز** وتؤدي إلى دفع الماء من السائل النسيجي إلى السوائل المائية المتخصصة في هذه الأنسجة. تلعب الارتباطات السادة القمية في الظهارات التـــي تمتص أو تفرز الماء دوراً في المحافظة على الأحياز الخلوية بشكل محكم وتنظيم عبور الشوارد.





الشكل 4-29: الخلايا الامتصاصية. رسم تخطيطي وصورة مجهرية إلكترونية لخلايا ظهارية امتصاصية شديدة التخصص: خلايا النبيبات الدانية في الكلية. لاحظ وجود انخماصات في غشاء الخلية القاعدي مملوءة بالمتقدرات ذات اتجاه عمودي وهو شكل نموذجي للخلايا الناقلة للشوارد. تتشابك الخلايا المجاورة مع بعضها بوساطة طيات جانبية. يوجد تحت الزغيبات مباشرة معقدات اتصال بين جميع الخلايا. تتواصل الأغشية الجانبية القاعدية مع معقدات الاتصال على كامل طولها. لاحظ وجود حويصلات احتسائية والتحامها المباشر مع الجسيمات الحالة في الجزء اليساري العلوي للرسم التخطيطي. تنتشر شوارد الصوديوم بشكل منفعل من خلال الأغشية القمية للخلايا الظهارية الكلوية وتنتقل بشكل فاعل إلى خارج الخلية بوساطة مضخة الصوديوم (Na^+/K^+-ATPase) المتمركزة في الأغشية القاعدية الجانبية للخلية. تقوم المتقدرات الموجودة في الانخماصات القاعدية بتأمين الطاقة اللازمة لمضخة الصوديوم. يوجدأسفل الصفيحة القاعدية شعيرات دموية لإزالة الماء الممتص عبر هذا الجزء من الظهارة، تكبير 9600

تدخل الجزيئات الكبيرة والسوائل خارج الخلايا إلى الهيولى في معظم الخلايا عن طريق حويصلات احتسائية تتشكل بكثرة من الغشاء الهيولي. يمكن مشاهدة هذه العملية بشكل واضح في الظهارة الحرشفية البسيطة المبطنة للشعيرات الدموية واللمفاوية (الظهارات البطانية) أو في تجاويف الجسم (الظهارات المتوسطة). تحتوي هذه الخلايا على عضيات قليلة إلا أنها تتميز بكثرة الحويصلات الاحتسائية التـي تعبر الخلايا الرقيقة من كلا الاتجاهين وتطرح محتوياتها على الجانب المقابل بوساطة الإخراج الخلوي. تدعى هذه العملية **العبور الخلوي** Transcytosis وهي ليست مقتصرة على الظهارات الحرشفية البسيطة ولكن تحدث في العديد من الظهارات المكعبة والأسطوانية. يتم امتصاص المواد من القطب الظهاري القمي ويحدث الإخراج الخلوي في السطح الجانبـي القاعدي ولهذا أهمية في العمليات الفيزيولوجية في الجسم.

تجدد الخلايا الظهارية

Renewal of Epithelial Cells

الأنسجة الظهارية أنسجة غير ثابتة خلاياها في حالة تجدد مستمر نتيجة الانقسام الفتيلي. إن معدل تجدد الخلايا متباين بين الخلايا الظهارية، قد يكون سريعاً كما في ظهارة الأمعاء التـي تُستبدل كل أسبوع أو بطيئاً كما في الغدد الكبرى. يحدث الانقسام الفتيلي في الأنسجة الظهارية المطبقة فقط في الطبقة القاعدية القريبة من الصفيحة القاعدية. يقتصر وجود الخلايا الجذعية في بعض الظهارات ذات الوظائف المعقدة على أعشاش تبعد بعض الشيء عن خلايا التضخيـم العابر (الخلايا السليفة) والخلايا المتمايزة.

فعلى سبيل المثال، تنشأ الظهارة المبطنة للأمعاء الدقيقة بشكل كامل من خلايا جذعية توجد في الغدد البسيطة بين الزغابات المعوية. كما تتوضع الخلايا الجذعية في بشرة الجلد في موضع مميز على طول أجربة الشعر.

التطبيق الطبي

ينشأ من معظم الخلايا الظهارية أورام حميدة أو خبيثة. السرطان Carcinoma هو ورم خبيث ذو منشأ خلوي ظهاري أما الأورام التي تنشأ من الأنسجة الغدية الظهارية فتدعى بالسرطانات الغدية Adenocarcinoma وهي أكثر الأورام انتشاراً عند الأشخاص البالغين. إن معظم الأورام في الأطفال حتى عمر 10 سنوات (بترتيب تنازلي) تظهر في الأعضاء المكونة للدم والنسيج العصبي والضام والظهاري. يتغير هذا التناسب تدريجيًا فبعد عمر 45 سنة تكون أكثر من 90% من الأورام ذات منشأ ظهاري. يتكون السرطان من خلايا متمايزة تُظهر صفات شكلية ووظيفية معينة (كإنتاج كيراتين ومخاطين وهرمونات). من الصعوبة بمكان تشخيص السرطانات غير المتمايزة من خلال الفحص الشكلي فقط. نظراً لكون السرطانات تحتوي على كيراتين، يمكن الكشف عن هذه الجزيئات باستخدام الطرائق المناعية الكيميائية النسيجية للمساعدة في تشخيص ومعالجة هذه الأورام.

تمتلك الظهارات القدرة على الترميم السريع واستبدال الخلايا الاستماتية أو المتضررة. في الغدد الكبيرة وبشكل ملحوظ في الكبد يندر مشاهدة نشاط انقسامي في الحالات الطبيعية ولكن تتجدد الخلايا بشكل نشيط بعد حصول ضرر كبير في العضو. عند استئصال جزء من الكبد جراحياً أو فقدان جزء منه نتيجة التأثيرات الحادة للمواد السامة تبدأ خلايا المناطق غير المتضررة بالتكاثر السريع وتتولد كتلة وظيفية طبيعية من النسيج الكبدي.

التطبيق الطبي

*تميل بعض الخلايا الظهارية إلى نمو غير طبيعي يدعى **تكوّن الورم** Neoplasia يؤدي إلى حدوث سرطانات. إن النمو الورمي هو نمو قابل للعودة ولا ينتج عنه دائماً حدوث سرطان. تحت ظروف معينة غير طبيعية قد تحدث **استحالة** نوع واحد من النسيج الظهاري إلى نوع آخر وتدعى العملية القابلة للعودة **التنسج (حُؤول)** Metaplasia. توضح الأمثلة التالية هذه العملية:*

في المدخنين، تتحول الظهارة المهدبة المطبقة الكاذبة المهدبة المبطنة للقصبات إلى ظهارة حرشفية مطبقة.

في الأشخاص الذين يعانون من عوز مزمن لفيتامين A تستبدل تدريجياً الظهارات الموجودة في المثانة والقصبات التنفسية إلى ظهارة حرشفية مطبقة.

لا يقتصر وجود التنسج (حُؤول) على النسيج الظهاري ولكن قد يحدث في النسيج الضام

5 النسيج الضام Connective Tissue

خلايا النسيج الضام	الألياف الكولاجينة
الأرومات الليفية	الألياف الشبكية
الخلايا الشحمية	الألياف المرنة
البلاعم ومنظومة الوحيدات البلعمية	**المادة الأساسية**
الخلايا البدينة	**أنواع النسيج الضام**
الخلايا البلازمية	النسيج الضام الأصلي
الكريات البيضاء	النسيج الشبكي
الألياف	النسيج المخاطي

تعطي أنواع النسيج الضام المختلفة شكلاً للأعضاء وتحافظ عليها في كامل الجسم. كوظيفة ميكانيكية تؤمن الأنسجة الضامة مطرقاً يوصل ويربط الأنسجة والخلايا المختلفة في الأعضاء ويُزود الخلايا بالدعم الاستقلابي كوسط يسمح بانتشار المواد الغذائية ونواتج الفضلات.

بنيوياً يتكون النسيج الضام من ثلاثة مكونات أساسية: خلايا Cells وألياف Fibers ومادة أساسية Ground Substance. بخلاف أنواع الأنسجة الأخرى (النسيج الظهاري والنسيج العضلي والنسيج العصبي) التي تتكون بشكل رئيس من خلايا، فإن **المطرق خارج الخلوي** Extracelluair Matrix (ECM) هو المكون الأساسي للنسيج الضام ويتركب من تجمعات مختلفة **لألياف بروتينية** Protein fibers (كولاجينية وشبكية ومرنة) **ومادة أساسية** Ground substance. إن المطرق خارج الخلوي معقد لرج مكون من جزيئات كبيرة سالبة الشحنة (أنيونية) شرهه للماء (غليكوزأمينوغليكانات وبروتيوغليكانات) وبروتينات سكرية متعددة الالتصاقات (لامينين وفيبرونكتين ومواد أخرى) تقوم بتثبيت المطرق خارج الخلوي بسطح الخلايا وبمكونات المطرق الأخرى من خلال الارتباط بمستقبلات بروتينية (**أنتيغرينات** Integrins). بالإضافة إلى وظيفة المطرق البنيوية فإن جزيئات النسيج الضام تقوم بوظائف بيولوجية هامة كمخزن لعوامل تنظيم نمو وتمايز الخلايا. تؤمن الطبيعة المائية لأغلب مكونات النسيج الضام وسطاً لتبادل المواد الغذائية والفضلات الاستقلابية بين خلايا النسيج الضام ومددها الدموي.

تعكس أنواع النسيج الضام المختلفة اختلافات في التركيب وكمية الخلايا والألياف والمادة الأساسية والتي جميعها مسؤولة عن تنوع النسيج الضام بنيوياً ووظيفياً ومرضياً.

ينشأ النسيج الضام من **النسيج المتوسطي** Mesenchyme، وهو نسيج جنيني يتكون من خلايا متطاولة غير متمايزة تدعى **الخلايا المتوسطية** Mesenchymal cells (الشكل 5-1)، تتميز بنواة بيضاوية وكروماتين دقيق ونوية واضحة واستطالات دقيقة مغموسة في مادة خارج خلوية لزجة تحتوي على القليل من الألياف. يتطور النسيج المتوسطي بشكل أساسي من **الأديم المتوسط** (الوريقة الجنينية الوسطى) Mesoderm. تهاجر خلاياه من مكان نشوئها في الجنين لتحيط وتخترق الأعضاء المتطورة. إضافة

لكون النسيج المتوسطي مصدر خلايا النسيج الضام المختلفة إلا أن هناك أنسجة أخرى تنشأ منه كخلايا الدم والخلايا البطانيّة والعضلية.

الشكل 5-1: اللحمة المتوسطية الجنينية . تتكون من مجموعة من خلايا غير متمايزة عادة متطاولة ولكن لها العديد من الأشكال، فيها نوى كبيرة تحتوي كروماتيناً حقيقياً ونويات واضحة مما يشير إلى مستويات عالية من النشاط التصنيعي. تدعى هذه الخلايا **بالخلايا المتوسطية** Mesenchymal cells. يحيط بالخلايا المتوسطية مطرق خارج خلوي تقوم بإنتاجه ويتكون من مادة أساسية بسيطة غنية بالهيالورولين (حمض الهيالورونيك). هذا المقطع ملون بصبغة ثلاثي كروم لماسون حيث تتلون الألياف الكولاجينية بالأزرق. تبدو اللحمة المتوسطة خالية من الكولاجين بشكل واضح.

خلايا النسيج الضام

Cells of Connective Tissue

تتوجد في النسيج الضام خلايا مختلفة لها وظائف ومنشأ مختلف (شكل 5-2 والجدول 5-1). تنشأ الأرومات الليفية من خلايا متوسطية غير متمايزة، تبقى ضمن النسيج الضام طول فترة حياتها. تنشأ الخلايا البدينة والبلازمية والبلاعم من الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظم ثم تجول في الدم وتهاجر بعدها إلى النسيج الضام حيث تستقر وتؤدي وظيفتها. إن كريات الدم البيضاء خلايا مؤقتة في معظم الأنسجة الضامة تنشأ من نقي العظم وتهاجر إلى النسيج الضام لتبقى فيه لعدة أيام ثم تموت بالموت المبرمج.

الأرومات الليفية Fibroblasts

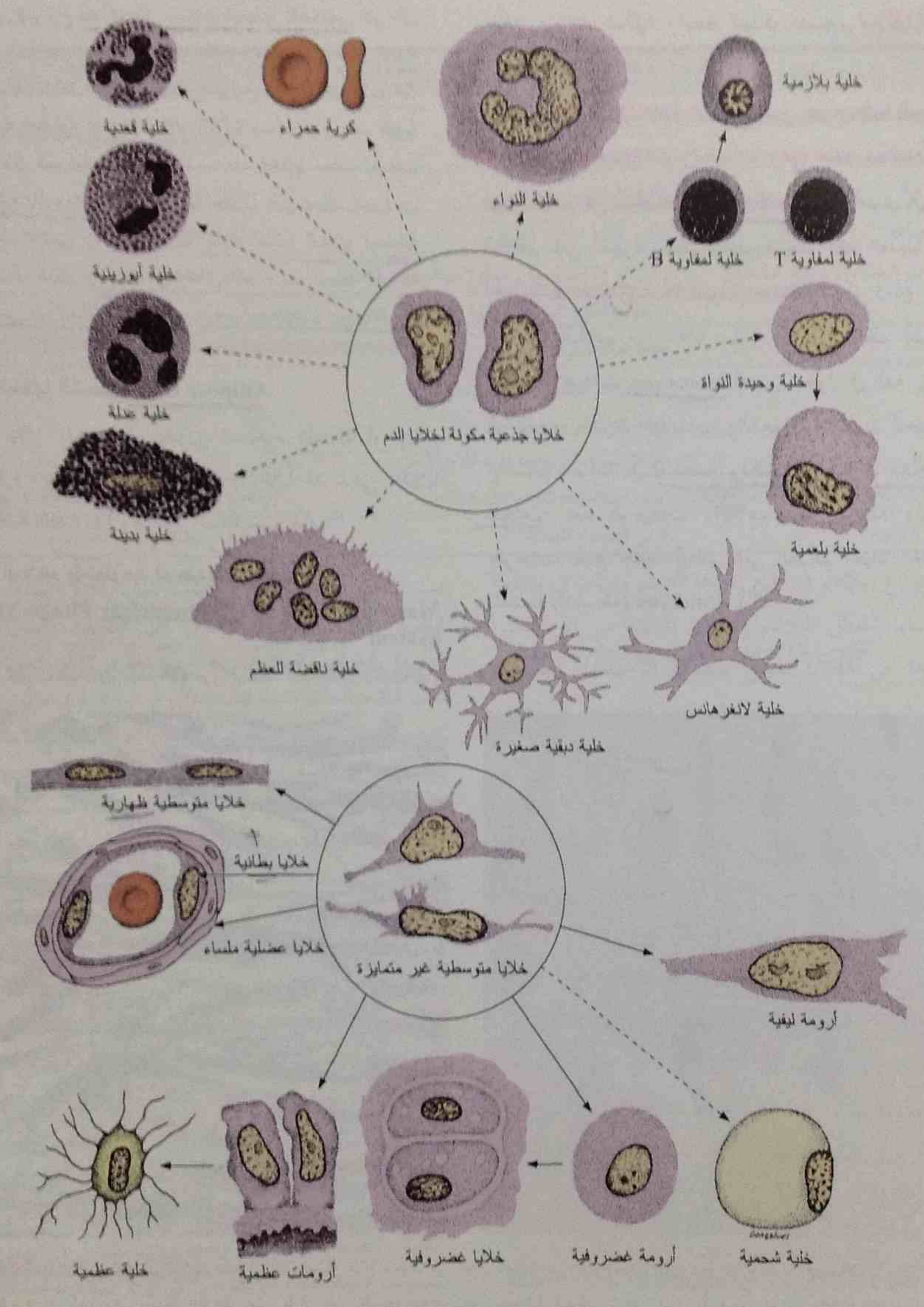
تقوم بتصنيع الكولاجين والإيلاستين والغليكوزأمينوغليكانات والبروتيوغليكانات والبروتينات السكرية متعددة الالتصاقات. تعد الأرومات الليفية من أكثر الخلايا شيوعاً في النسيج الضام (الشكل 5-3) ومسؤولة عن تصنيع مكونات المطرق خارج الخلوي. تمر هذه الخلايا بمرحلتين من النشاط: **خلايا نشيطة** Active و**خلايا ساكنة** (خاملة) Quiscent (الشكل 5-b3). إن الخلايا النشيطة ذات نشاط تصنيعي كثيف لها بنية شكلية مميزة عن الخلايا الخاملة المتناثرة في المطرق الذي أنتجته. أطلق العلماء على الخلايا النشيطة الأرومات الليفية Fibroblasts والخلايا الخاملة بالخلايا الليفية Fibrocyte.

تتميز الأرومات الليفية النشيطة بهيولى غير منتظمة متشعبة ونواة بيضاوية كبيرة شاحبة التلون فيها كروماتين دقيق ونوية واضحة وتغزر فيها شبكة هيولية خشنة وأجهزة غولجي. أما الأرومات الليفية الخاملة أو الخلايا الليفية فهي أصغر حجماً ومغزلية وتحتوي على القليل من الاستطالات ونواة متطاولة صغيرة داكنة اللون وهيولى أيوزينية التلون والقليل من الشبكة الهيولية الخشنة.

تقوم الأرومات الليفية بتصنيع معظم مكونات المطرق خارج الخلوي في النسيج الضام بما فيها بروتينات الكولاجين والإيلاستين المشكلة للألياف الكولاجينية والشبكية والمرنة وأيضاً غليكوزأمينوغليكانات وبروتيوغليكانات وبروتينات سكرية المشكلة للمادة الأساسية. تستهدف **عوامل النمو** Growth Factors المختلفة الأرومات الليفية وتؤثر على نموها وتمايزها. يندر انقسام الأرومات الليفية عند البالغين ولكن تعاود الانقسام عندما يتطلب الكائن الحي أرومات ليفية إضافية كما في التئام الجروح.

التطبيق الطبي

المقدرة التجددية للنسيج الضام واضحة في حالة تلف الأنسجة الناجم عن التهاب أو إصابة رضية. في مثل هذه الحالات، يملأ النسيج الضام الفراغات الناجمة عن إصابة الأنسجة التي لا تستطيع خلاياها الانقسام (كالعضلة القلبية) وبشكل ندبة. يعتمد شفاء الجروح على القدرة الترميمية للنسيج الضام وتعد الأرومة الليفية الخلية الرئيسة المسؤولة عن عملية الترميم. تتحول الخلايا الليفية Fibrocyte إلى أرومات ليفية في عمليات



الشكل 5-2: خلايا النسيج الضام. عرض مبسط لخلايا النسيج الضام تتضمن الخلايا الجنينية المتوسطية متعددة الإمكانيات والخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظم. تشير الأسهم المتقطعة إلى وجود نوع أو أكثر من الخلايا الوسيطة بين الأمثلة المبينة في الشكل. الرسوم الخلوية لا تتناسب مع أحجامها الحقيقية فالخلية الشحمية والنواء وخلايا ناقضات (كاسرات) العظم أكبر حجماً من بقية الخلايا الأخرى.

ترميم الجروح عند التحفيز وتستعيد نشاطها التصنيعي. في مثل هذه الحالات تستعيد الخلايا شكل وهيئة الأرومات الليفية النشيطة. تشاهد في أثناء ترميم الجروح خلايا تدعى **الأرومات الليفية العضلية** Myofibroblasts لها صفات الأرومات الليفية والخلايا العضلية الملساء. تكتسب هذه الخلايا معظم الصفات الشكلية للأرومات الليفية إلا أنها تحتوي على كميات كبيرة من خيوط الأكتين والميوزين ولها سلوك مشابه للخلايا العضلية الملساء. تتمثل وظيفتها في إغلاق الجرح بعد إصابة الأنسجة وتدعى هذه العملية بتقلص الجرح Wound Contraction.

الخلايا الشحمية Adipose Cell

خلايا متخصصة بتخزين الشحوم المعتدلة أو إنتاج الحرارة. توجد في النسيج الضام، غالباً ما تدعى **الخلايا الدهنية** Fat Cells ولها دور استقلابي هام.

البلاعم ومنظومة الوحيدات البلعمية
Macrophages & the Mononuclear Phagocyte System

تميزت البلاعم بقدرتها على البلعمة منذ بداية اكتشافها. تمتلك صفات شكلية واسعة النطاق تنسجم مع نشاطها الوظيفي والنسيج الذي تستقر فيه.

تبدو البلاعم في المجهر الالكتروني غير منتظمة السطح لوجود ثنيات وبروزات وتسنينات وهي صفة شكلية تُعبر فيها البلاعم عن نشاطها البلعمي والاحتسائي. تحتوي هيولى البلاعم على أجهزة غولجي متطورة جداً فيها العديد من الجسيمات الحالة والشبكة الهيولية الخشنة (الشكل 5-4).

تنشأ البلاعم من خلايا سليفة في نقي العظم تنقسم معطيةً **الوحيدات** Monocytes التي تتحول في الدم. تعبر الوحيدات جدران الوريدات والشعيرات الدموية لتخترق الأنسجة الضامة حيث تنضج وتكتسب الصفات الشكلية للبلاعم. تعد الوحيدات والبلاعم خلية واحدة ولكن بدرجات نضج مختلفة. يطلق على البلاعم أحياناً الخلايا المُنسِجَة (الناسجة) Histiocytes.




الشكل 5-3. الأرومات الليفية. يوضح الشكل نسيج ضام مكون من حزم متوازية من الكولاجين. **(a)** تبدو الأرومات الليفية محتوية على نوى نشيطة وهيولى أيوزينية مستدقة الطرفين على طول محور النواة، عادة تسمى بالمغزلية الشكل. تبدو النوى (أسهم) واضحة والاستطالات الهيولية (C) تشبه الحزم الكولاجينية وتملأ المطرق خارج الخلوي لذا من الصعوبة تمييزها في المقاطع النسيجية الملونة بالـ (H&E). **(b)** يمكن تمييز الأرومات الليفية النشيطة والخاملة أحياناً كما هو ظاهر هنا في الأدمة. تبدو الأرومات الليفية النشيطة كبيرة تحتوي على نوى فيها كروماتين حقيقي وهيولى ملونة بملونات أساسية بينما تبدو الأرومات الليفية الساكنة (الخلايا الليفية) أصغر حجماً وقليلة الوضوح وتحتوي على نوى فيها كروماتين مغاير. أما الخلايا الكروية شديدة التلون القعدي فهي كريات بيضاء. تكبير 400، صبغة (H&E).

الجدول 5-1 أنواع خلايا النسيج الضام

نوع الخلية	النشاط أو الإنتاج	الوظيفة
الأرومات الليفية والغضروفية والعظمية والسنية	إنتاج الألياف والمادة الأساسية	بنيوية
البلازمية	إنتاج أضداد	مناعية (دفاعية)
اللمفاويات (أنواع متعددة)	إنتاج خلايا مناعية كفوءة	مناعية (دفاعية)
الكريات البيضاء الأيوزينية	مشاركة في الحساسية والتفاعلات الوعائية وتعديل نشاطات الخلية البدينة والعملية الالتهابية	مناعية (دفاعية)
العدلات	بلعمة المواد الغريبة والجراثيم	دفاعية
البلاعم	إنتاج السيتوكينات ومواد أخرى. بلعمة المواد الغريبة والجراثيم معالجة المستضد وتقديمه إلى الخلايا الأخرى	دفاعية
الخلايا البدينة والكريات البيضاء القعدية	تحرير جزيئات دوائية فعالة كالهستامين	دفاعية والمشاركة في تفاعلات الحساسية
خلايا شحمية	تخزين الشحوم المعتدلة	مستودع للطاقة وإنتاج الحرارة

تتوزع البلاعم في جميع أنسجة الجسم وتوجد في معظم الأعضاء. تشكل البلاعم والخلايا المشتقة من الوحيدات مجموعة من الخلايا تسمى **منظومة الوحيدات البلعمية** (الجدول 5-2). تعيش البلاعم لفترة طويلة قد تمتد إلى أشهر في الأنسجة. تتجلى أهمية البلاعم في بعض المناطق ببلعمة ومعالجة وتقديم المستضدات لتنشيط الخلية اللمفاوية. يطلق على الخلايا الشبيهه بالبلاعم أسماء مختلفة في أعضاء مختلفة. فعلى سبيل المثال، تدعى البلاعم في الكبد بخلايا كوبفر وفي الجهاز العصبي المركزي دبقيات صغيرة وفي النسيج العظمي ناقضات (كاسرات) العظم وفي الجلد خلايا لانغرهانس، كافة هذه الخلايا مشتقة من الوحيدات. تشمل عملية تحول الوحيدات إلى بلاعم زيادة في الحجم وتصنيع بروتينات نوعية وزيادة في عدد أجهزة غولجي والجسيمات الحالة. يبلغ قطر الخلية البلعمية النموذجية من 10-30 ميكرون لها نواة كلوية الشكل غير مركزية.

التطبيق الطبي

*عند تنبيه البلاعم يزداد حجمها و تنتظم على شكل عناقيد مشكلة (**خلايا شبيه ظهارية**) Epithelioid cells (تم تسميتها لتشابهها مع الخلايا الظهارية) أو تندمج عدة بلاعم مع بعضها بعضاً مشكلة **خلايا متعددة النواة عملاقة** Multinuclear giant cells. يشاهد كلا النوعين، في الحالات المرضية فقط.*

تعمل البلاعم كعناصر دفاع في الجسم تتمثل ببلعمة المخلفات الخلوية ومكونات المطرق الخلوي غير الطبيعية والخلايا الورمية والجراثيم والمواد الغريبة التي تخترق الكائن الحي. تعمل البلاعم كخلايا مقدمة للمستضدات إذ تشارك في عمليات الهضم الجزيئي وتقديم المستضد إلى الخلايا الأخرى. تعد خلايا لانغرهانس في بشرة الجلد كنموذج للبلاعم مقدمة المستضد. على الرغم من أن البلاعم هي الخلايا الرئيسة المقدمة للمستضد، إلا أنه تحت ظروف معينة يمكن أن تقوم خلايا أخرى كالخلايا البطانية والأرومات الليفية والخلايا الدبقية النجمية والخلايا الظهارية في الدرق بوظيفة تقديم المستضد. تساهم البلاعم أيضاً كوسيط خلوي مقاوم للعدوى بالجراثيم والفيروسات والأوليات والفطور والديدان الطفيلية ومقاومة للأورام. تشارك البلاعم أيضاً في زيادة إنتاج الصفراء من الكبد واستقلاب الشحوم والشوارد المعدنية وتساهم في تحطيم الكريات الحمراء الكهلة. عند تنبيه البلاعم (بحقن مواد غريبة أو عن طريق العدوى) تتغير صفاتها الشكلية والاستقلابية وتدعى عندئذ بلاعم نشيطة Activated macrophage وتكتسب صفات غير موجودة في حالات الخمول. تظهر البلاعم النشيطة زيادة في مقدرتها على البلعمة والهضم داخل الخلوي ونشاطها الاستقلابي وأنزيمات الجسيمات الحالة. تلعب البلاعم دوراً في إزالة المخلفات الخلوية والمكونات خارج الخلوية المتضررة التي تتشكل في أثناء (عملية الضمور الوظيفي للأنسجة) على سبيل المثال، في أثناء الحمل يزداد حجم الرحم وبعد الولادة مباشرة يخضع الرحم لعملية ضمور طبيعي إذ تقوم البلاعم بتحطيم بعض أنسجة

الرحم والثمامها. تعد البلاعم خلايا مفرزة تنتج مجموعة كبيرة من المواد الفعالة بما فيها الأنزيمات (كالكولاجيناز) والسيتوكينات التي تشارك في الوظائف الدفاعية والترميمية وتزيد من قدرة البلاعم على قتل الخلايا الورمية.

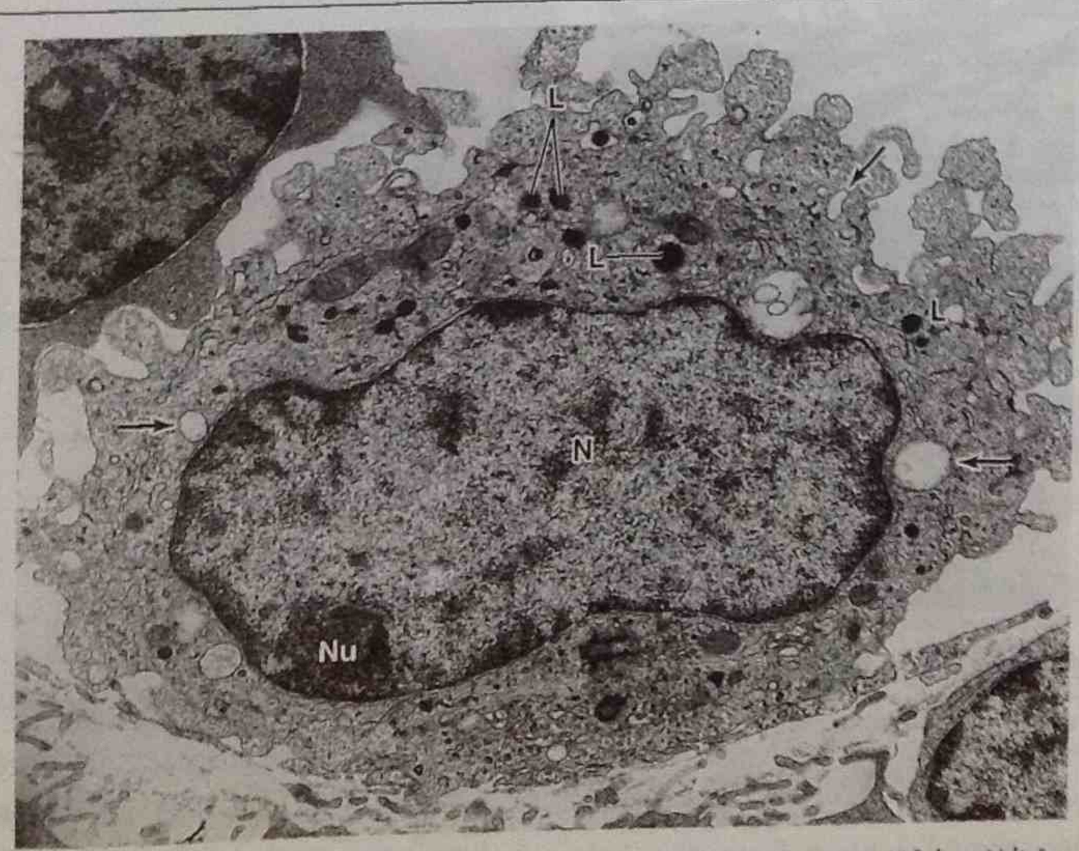
الخلايا البدينة Mast Cells

خلايا كبيرة بيضاوية إلى دائرية الشكل، بقطر 20-30 ميكرون، تمتلئ هيولاها بحبيبات إفرازية أساسية. تتوضع نواتها الكروية والصغيرة بمركز الخلية وغالباً ما تحجب الحبيبات الهيولية ظهورها.

يبلغ قطر الحبيبات الإفرازية 0.3-2 ميكرون محتوياتها ذات مظهر غير متجانس. تفرز الخلايا البدينة العديد من

الجدول 5-2: التوزع والوظائف الأساسية لمنظومة الوحيدات البلعمية

نوع الخلية	التوضع	الوظيفة الرئيسية
الوحيدات	الدم	سليفة البلاعم
البلاعم	النسيج الضام، الأعضاء اللمفاوية، الرئة، نقي العظم	إنتاج سيتوكينات وعوامل جذب كيميائية والعديد من الجزيئات التي تشارك في الالتهاب والدفاع عن الجسم، معالجة المستضد وتقديمه.
خلايا كوبفر	الكبد	لها نفس وظيفة البلاعم
دبقيات صغيرة	النسيج العصبي في الجهاز العصبي المركزي	لها نفس وظيفة البلاعم
خلايا لانغرهانس	الجلد	معالجة المستضد وتقديمه
خلايا تغصنية	العقد اللمفاوية	معالجة المستضد وتقديمه
خلايا كاسرات العظم	العظم (اتحاد للعديد من البلاعم)	ارتشاف العظم
خلايا متعددة نوى عملاقة	النسيج الضام (اتحاد للعديد من البلاعم)	فصل الأجسام الغريبة وابتلاعها



الشكل 5-4: **بنية البلاعم الدقيقة**. صورة بالمجهر الالكتروني لإحدى البلاعم تبين صفاتها المميزة. لاحظ وضوح النواة (N) والنوية (Nu) ووجود العديد من الجسيمات الحالة الثانوية (L). تشير الأسهم إلى فجوات بلعمية قرب بروزات ونتوءات الخلية. تكبير 10,000.

المواد البيولوجية التي تلعب دوراً في الاستجابة الالتهابية والمناعية الخلقية وترميم النسيج (الشكل 5-5).

نظراً لاحتواء الحبيبات على جذور عالية الحموضة من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة تُظهر الحبيبات **تحول لوني (تبدل لوني)** Metachromasia أي أنها تقوم بتغيير لون بعض الصبغات القاعدية (كصبغة أزرق التولودين) من اللون الأزرق إلى الأرجواني - المحمر. من الصعوبة بمكان التعرف أو تحديد الخلايا البدينة في الأنسجة نظراً لكون حبيباتها لا تثبت بشكل جيد بالمثبتات النسيجية العامة. تحتوي الحبيبات الإفرازية على مركبات نظيرة صماوية متنوعة تعزز خواص مختلفة للاستجابة الالتهابية الموضعية. من أهم الجزيئات التي تحررها هذه الحبيبات:

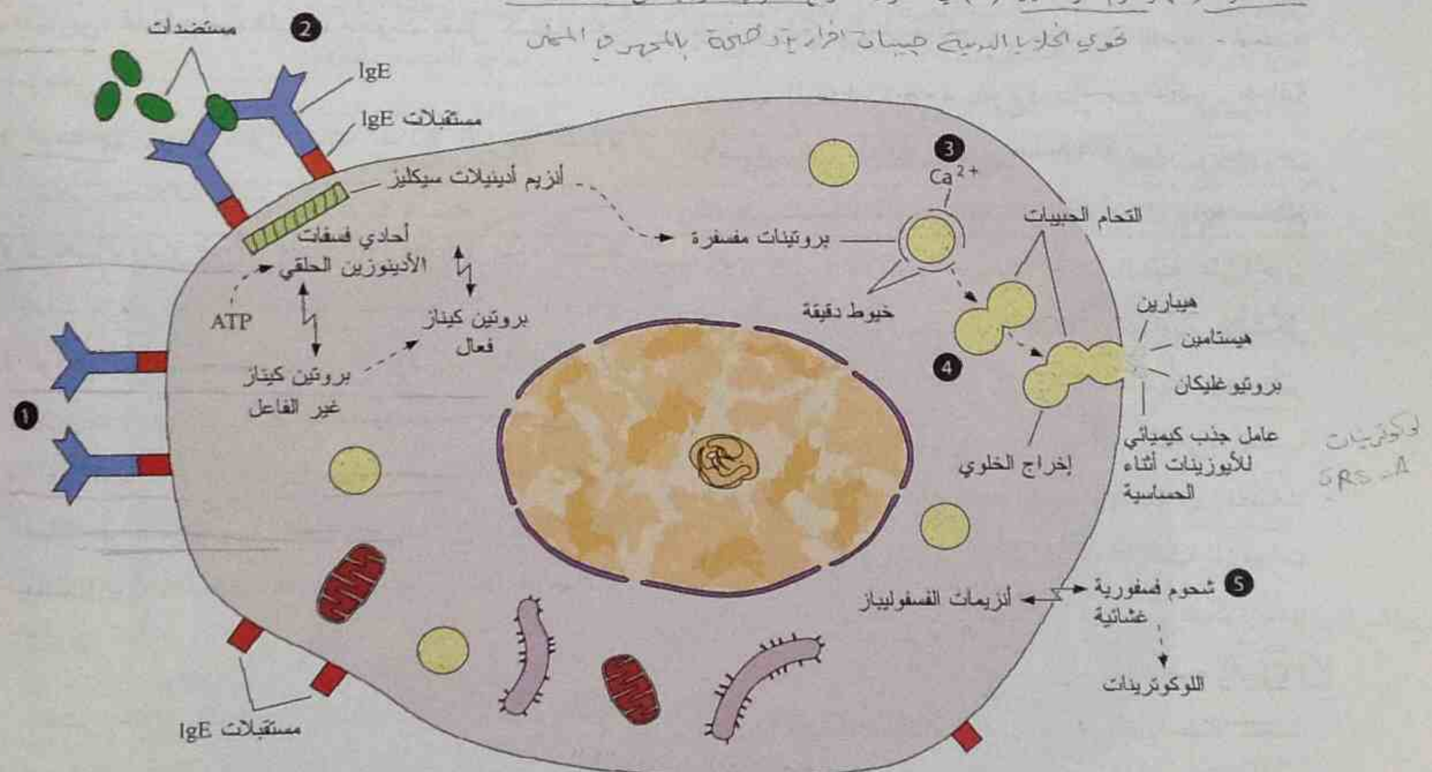
- **الهيبارين**: غليكوزأمينوغليكان مكبرت يعمل كمضاد تخثر موضعي.
- **الهستامين**: يعمل على زيادة نفوذية الأوعية الدموية وتقلص العضلات الملساء.
- **أنزيمات بروتياز سيرين** Serine Proteases تقوم بتنشيط العديد من الوسائط الالتهابية.
- **عوامل كيميائية للعدلات والأيوزينيات** Eosinophil and Neutrophil تقوم بجذب العدلات والأيوزينيات.
- **اللوكوترينات** Leukotrines C_4, D_4, E_4 أو المادة المبطئة لتفاعل **فرط الحساسية** Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A) تقوم بتنبيه تقلص العضلات الملساء.

تنتشر الخلايا البدينة في العديد من الأنسجة الضامة، تكثر بشكل خاص حول الأوعية الدموية الصغيرة في الجلد والمساريقا وتدعى (**الخلايا البدينة حول الوعائية**) Perivascular Mast Cell أما الخلايا البدينة الموجودة في بطانة الجهاز الهضمي والتنفسي فتدعى (**الخلايا البدينة المخاطية**) Mucosal Mast Cell. يختلف متوسط حجم الحبيبات الإفرازية في كلا النوعين إلى حد ما. تنشأ الخلايا البدينة من خلايا سليفة في نقي العظم ثم تجري في الدم وتعبر بعدها الوريدات والشعيرات الدموية وتدخل الأنسجة لتتكاثر وتتمايز فيها. على الرغم من تشابه الخلايا البدينة والكريات البيضاء القعدية من جميع الجوانب إلا أنها تنشأ من خلايا جذعية مختلفة.

يسبب تحرر الوسائط الكيميائية المختزنة في الخلايا البدينة تفاعلات تعرف **بتفاعلات فرط الحساسية الفورية (المباشرة)** Immediate Hypersensitivity Reactions كونها تحدث بعد دقائق قليلة من دخول المستضد في شخص كان قد تحسس سابقاً بنفس المستضد أو بمستضد مشابه جداً للسابق. يوجد العديد من الأمثلة عن تفاعلات فرط الحساسية الفورية إحداها **صدمة فرط الحساسية** وهي حالة مميتة. تشمل عملية فرط الحساسية سلسلة أحداث متعاقبة: إنتاج الخلايا البلازمية لأضداد IgE عند التعرض لمستضد (مسبب للحساسية او مستأرج) مثل سم النحل، ارتباط الأضداد IgE بشدة بسطح الخلايا البدينة، وينتج عن التعرض للمستضد مرة ثانية، ارتباط أضداد IgE بسطح الخلايا البدينة مما يحفز حبيبات الخلايا البدينة على تحرير الهستامين والليكوترينات وECF-A والهيبارين (الشكل 6-5). تزول الحبيبات الإفرازية في الخلايا البدينة نتيجة تأثير الجزيئات المتممة المشاركة في التفاعل المناعي. يسبب الهستامين تقلصاً في العضلات الملساء (خاصة في القصبات الهوائية) وتوسع وزيادة في نفوذية الوريدات التالية للشعيرات الدموية ويفقد مفعوله مباشرة بعد تحرره. تسبب الليكوترينات بطئاً في تقلصات الخلايا العضلية الملساء ويقوم ECF-A بجذب الكريات البيضاء الأيوزينية. الهيبارين مضاد لتخلط الدم، يبقى تخلط الدم طبيعياً في الأشخاص الذين يتعرضون لصدمة فرط الحساسية. تنتشر الخلايا البدينة بشكل واسع في جسم الإنسان ولكن تكثر بشكل خاص في أدمة الجلد والجهاز الهضمي والتنفسي.



الشكل 5-5: الخلايا البدينة. من مكونات النسيج الضام الرخو، تتوضع بالقرب من الأوعية الدموية الصغيرة (BV). **(a)** تبدو الخلايا بيضاوية وتحتوي على هيولى مملوءة بحبيبات شديدة التلون بالملونات القاعدية. تكبير 400 صبغة PT. **(b)** بنية دقيقة لخلية بدينة تبين نواة (N) وحبيبات هيولية (G) وأحياناً متقدرات (M). يبدو تلون الحبيبات بالمجهر الالكتروني غير متجانس ومتباين في أنسجة مختلفة. تبدو بعض الحبيبات بالتكبيرات العالية كبنية شبه ملتفة (الصورة المدرجة) تحتوي على وسائط كيميائية مصنعة ومخزنة كالهستامين والبروتيوغليكانات. لاحظ وجود ألياف مرنة (E) وحزم كولاجينية (C) في المطرق خارج الخلوي القريب من الخلية البدينة.



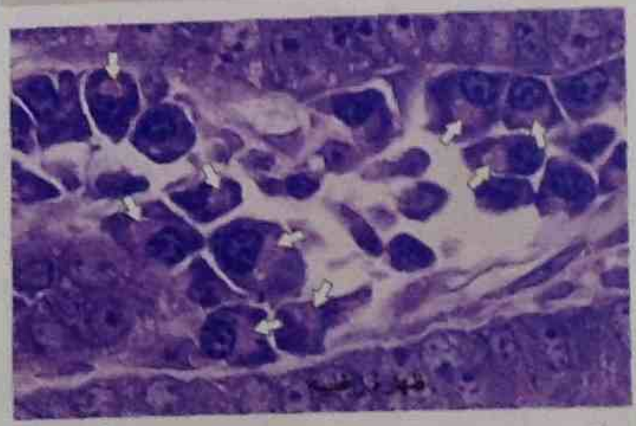
الشكل 5-6: مفرزات الخلية البدينة. يتنبه إفراز الخلية البدينة بعد إعادة تعرضها لمستضدات معينة ومستضدات مسببة للحساسية. **(1)** ترتبط جزيئات أضداد IgE الناجمة عن الاستجابة الأولى لمستضد كسم النحل أو الطلع بمستقبلاتها السطحية في الخلية البدينة. يوجد ما يقارب 300,000 مستقبل في كل خلية بدينة. **(2)** عندما يحدث تعرض ثانٍ للمستضد المسبب للحساسية ترتبط جزيئات IgE بالمستضد ويرتبط القليل من مستقبلات IgE بالـ IgE تصالبياً بسرعة. **(3)** يؤدي هذا إلى تنشيط أنزيم أدينيلات سيكليز Adenylate cyclase وفسفرة بروتينات نوعية. **(4)** تدخل شوارد الكالسيوم ويحدث لبعض الحبيبات إخراج خلوي سريع. **(5)** يؤثر أنزيم الفوسفوليباز Phospholipase على الشحوم الفوسفورية الغشائية مؤدياً إلى إنتاج وتحرير الليكوترينات. تنشط المكونات المحررة من الحبيبات والليكوترينات مباشرة في البيئة المجهرية الموضعية وتسرع العديد من التفاعلات المنظمة الموضعية التي تشكل جزءاً من عملية النهاية تدعى تفاعل فرط الحساسية الفوري. (ECF-A) عامل جذب كيميائي للكريات البيضاء الأيوزينية للحساسية.

الخلايا البلازمية Plasma Cells

خلايا كبيرة بيضاوية تحتوي على هيولى أساسية التلون نظراً لغناها بالشبكة الهيولية الخشنة. يشكل جهاز غولجي القريب من النواة والمريكزات منطقة شاحبة اللون في المقاطع النسيجية الروتينية. تحتوي الخلية البلازمية على نواة كروية طرفية التوضع (الشكل 5-7).

التطبيق الطبي

تنشأ الخلايا البلازمية من الخلايا اللمفاوية البائية وهي مسؤولة عن تصنيع الأضداد. تعد الأضداد غلوبيلنات مناعية تتحرر من الخلايا البلازمية استجابة لدخول المستضدات إلى الجسم. يحفز مستضد واحد إنتاج ضد يتفاعل بشكل نوعي مع الجزيئات التـي تملك نفس المحددات المستضدية (الحواتم) Epitopes. تختلف نتائج تفاعل الضد مع المستضد في الجسم وتلعب قدرة التفاعل دوراً هاماً في تعديل التأثيرات الضارة التي يسببها المستضد. يفقد المستضد كالسم (مثل الكزاز والخناق) مقدرته في إحداث ضرر في الجسم عندما يتحد مع أضداد نوعية.



الشكل 5-7: خلايا بلازمية. لاحظ كثرة الخلايا البلازمية في هذه المنطقة الالتهابية في جزء من زغابة معوية. تتميز الخلايا بكثرة هيولاها القعدية المسؤولة عن تصنيع الأجسام المضادة. لاحظ وجود جهاز غولجي كبير شاحب اللون (أسهم) قرب كل النواة وهو المكان النهائي لربط الغليكوزيل بالأضداد (بروتينات سكرية). تهاجر الخلايا البلازمية من أماكن نشأتها في الأنسجة اللمفاوية إلى النسيج الضام وتقوم بإنتاج أضداد. متوسط المناعة. تكبير 400 صبغة PT.

تحتوي العديد من نوى الخلايا على كروماتين مغاير كثيف يتوضع في مناطق محيطية متناوباً مع مناطق شاحبة اللون من كروماتين حقيقي مما يعطي نواة الخلية شكل يشبه وجه الساعة. توجد أعداد قليلة من الخلايا البلازمية في معظم الأنسجة الضامة. يبلغ متوسط حياة الخلايا البلازمية فترة قصيرة تتراوح بين 10-20 يوماً.

الكريات البيضاء Leukocytes

يحتوي النسيج الضام الطبيعي على كريات بيضاء مهاجرة من الأوعية الدموية عن طريق الانسلال. الكريات البيضاء خلايا متناثرة في النسيج الضام تهاجر من الدم من خلال جدران الشعيرات الدموية و الوريدات التالية للشعيرات وتدخل إلى النسيج الضام عبر عملية تدعى **الانسلال Diapedesis** في معظم حالات العدوى الجرثومية أو المواد الكيميائية المخرشة يزداد الانسلال في أثناء الالتهاب، وهو رد فعل دفاعي وعائي و خلوي ضد المواد الغريبة. تم وصف العلامات الكلاسيكية للالتهاب لأول مرة من قبل العالم Celsus في القرن الأول كاحمرار وانتفاخ مع ألم و حرارة.

يبدأ الالتهاب بتحرير موضعي لـ **وسائط كيميائية للالتهاب** Chemical mediators of inflammation، مواد مختلفة المنشأ (بشكل رئيس من خلايا موضعية وبروتينات بلازمية) تسبب ظهور بعض الحوادث المميزة للالتهاب: **زيادة جريان الدم ونفوذية الأوعية الدموية وجذب كيميائي وبلعمة.**

التطبيق الطبي

تزداد نفوذية الأوعية الدموية نتيجة تأثير المواد الوعائية الفعّالة Vasoactive Substances كالهيستامين المحرر من الخلايا البدينة والكريات البيضاء القعدية (محبة للأساس). يؤدي زيادة جريان الدم ونفوذية الأوعية الدموية إلى ظهور انتفاخ موضعي (وذمة) واحمرار وحرارة أما الألم فينجم عن تأثير الوسائط الكيميائية على النهايات العصبية. الجذب الكيميائي chemotaxis ظاهرة تتصف بجذب أنواع معينة من الخلايا نتيجة تحرر بعض الجزيئات، وتلعب دوراً في هجرة أعداد كبيرة من خلايا محددة إلى المناطق الالتهابية. تعبر الكريات البيضاء جدران الوريدات والشعيرات الدموية نتيجة هذا الجذب الكيميائي إلى المناطق الالتهابية عن طريق الانسلال.

بعد استقرار الكريات البيضاء في النسيج الضام لا تعود إلى مجرى الدم ما عدا اللمفاويات التـي تجول باستمرار في

العديد من أماكن الجسم (الدم واللمف والأعضاء اللمفاوية والسائل الخلالي في النسيج الضام). تكثر الكريات البيضاء بشكل خاص في النسيج الضام للجهاز الهضمي.

الألياف Fibers

تتشكل ألياف النسيج الضام نتيجة بلمرة البروتينات إلى بنى متطاولة. يوجد ثلاثة أنواع رئيسة من ألياف النسيج الضام: **ألياف كولاجينة** Collagen **ومرنة** Elastic **وشبكية** Reticular. تتركب الألياف الكولاجينية والشبكية من **بروتين الكولاجين** بينما تتركب الألياف المرنة من **بروتين الإيلاستين** (المرنين) فقط. تتوضع هذه الألياف بشكل غير متساوٍ في أنواع النسيج الضام المختلفة، عادة ما يكون نوع وكمية الألياف في النسيج الضام مسؤول عن إعطاء خصائص نوعية للنسيج.

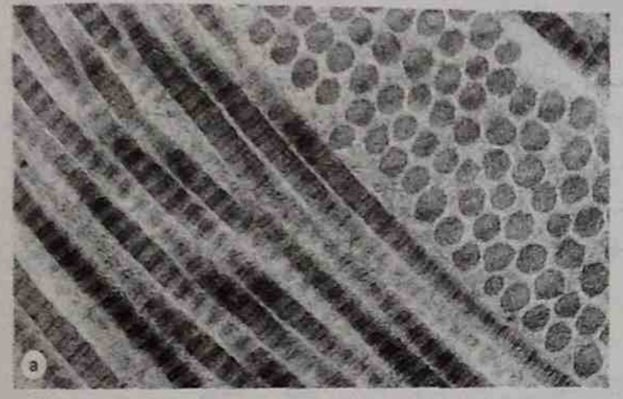
الألياف الكولاجينية Collagen Fibers

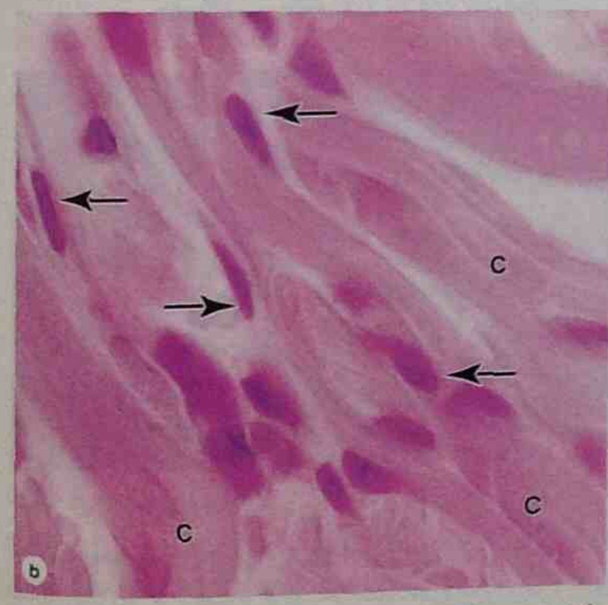
تشكل الكولاجينات عائلة من البروتينات تم انتقاؤها في أثناء التطور للقيام بالعديد من الوظائف (بشكل أساسي وظائف بنيوية). في أثناء عملية تطور الكائنات الحية متعددة الخلايا تم انتقاء عائلة من بروتينات بنيوية بفعل التأثيرات البيئية والمتطلبات الوظيفية للكائن الحي الحيواني لتكتسب درجات مختلفة من القساوة والمرونة والقوة. تعرف هذه البروتينات إجمالاً بالـ **كولاجين** Collagen، ومن الأمثلة الرئيسة على وجوده بأنواعه المختلفه الجلد والعظم والغضروف والعضلات الملساء والصفيحة القاعدية.

يعد الكولاجين من أكثر البروتينات وجوداً في جسم الإنسان ويمثل 30% من وزن الجسم الجاف. تنتج العديد من أنواع الخلايا الكولاجينات ويمكن تمييزها من خلال تركيبها الجزيئي وصفاتها الشكلية وتوزعها ووظائفها وإمراضيتها. تم التعرف على أكثر من 20 نوعاً من الكولاجين وتم إعطاؤها رموزاً بأعداد رومانية وأكثرها أهمية مبينة في (الجدول 5-3). تُصنف الألياف الكولاجينية إلى أربع فئات حسب بنيتها ووظائفها العامة.

كولاجينات تشكل لييفات كولاجينة طويلة
Collagens That Form Long Fibrils

تتجمع الجزيئات المكونة للُييفات الكولاجينية الطويلة وتشكل لُييفات تظهر واضحة بالمجهر الالكتروني (الشكل 5-8) أو الضوئي. الكولاجين نمط I من أكثر الأنماط وجوداً والأوسع انتشاراً ويوجد في الأنسجة كبنى تُصنف كلاسيكياً **كألياف كولاجينية** تشكل بنى كالأوتار ومحافظ الأعضاء وأدمة الجلد.





الشكل 5-8: كولاجين نمط I. أكثر الأنماط وجوداً إذ تتجمع جزيئاته لتشكل بنى أكبر حجماً. **(a)** يُظهر مقاطع طولانية وعرضية في اللييفات بالمجهر الالكتروني النافذ. تبدو اللييفات في المقاطع الطولانية كشرائط داكنة ونيرة متناوبة مقسمة بتخطيطات عرضية. يُشاهد نهايات مفردة من جزيئات الكولاجين في المقطع العرضي. تحيط المادة الأساسية بشكل كامل باللييفات. تكبير 100,000. **(b)** غالباً ما تبدو اللييفات الكولاجينية نمط I في المقاطع النسيجية الملونة بصبغة H&E على شكل تجمعات كبيرة من حزم كولاجينة (C) فيها ألياف ذات تلون (أيوزيني) تنتج الأرومات الليفية (أسهم) وحدات الكولاجين الفرعية. تكبير 400.

الجدول 5-3: أنماط الكولاجين

النوع	التركيب الجزيئي	البنية	المظهر المجهري	وجودها في الأنسجة	الوظيفة الأساسية
كولاجينات تشكل لُييفات					
I	$[\alpha1\ (I)]_2[\alpha2\ (I)]$	جزيئة بطول 300nm لُييفات شريطية بطول 67nm	ثخينة، ثنائية الانكسار لصبغة picrosirius ألياف غير محبة للفضة	الجلد والوتر، والعظم وعاج السن	مقاومة للشد
II	$[\alpha1\ (II)]_3$	جزيئة بطول 300nm لُييفات شريطية بطول 67nm	تجمعات رخوة من لُييفات، ثنائية الانكسار	الغضروف، الجسم الزجاجي في العين	مقاومة الضغط
III	$[\alpha1\ (III)]_3$	لُييفات شريطية بطول 67nm	ألياف دقيقة، ضعيفة الانكسار الثنائي، محبة للفضة	الجلد والعضلات والأوعية الدموية وغالباً ما تكون مع نمط I	المحافظة على بنية الأعضاء القابلة للتمدد
V	$[\alpha1\ (V)]_3$	جزيئة بطول 390nm يحتوي على قطعة طرفية نتروجينية كروية	غالباً ما تشكل ألياف مع نمط I	الأنسجة الجنينية والجلد والعظام والمشيمة ومعظم النسيج الخلالي	يشارك نمط I في وظائفه
XI	$[\alpha1\ (XI)]\ [\alpha2\ (XI)]\ [\alpha3\ (XI)]$	جزيئة بطول 300nm	ألياف صغيرة	الغضروف	يشارك نمط II في وظائفه
لُييفات رابطة للكولاجينات					
IX	$[\alpha1\ (IX)]\ [\alpha2\ (IX)]\ [\alpha3\ (IX)]$	جزيئة بطول 200nm	غير مرئي ويكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الغضروف والجسم الزجاجي	ربط الغليكوز أمينوغليكانات وبالارتباط بالكولاجين نمط II
XII	$[\alpha1\ (XII)]_3$	يحتوي على قطعة طرفية نتروجينية كبيرة، يتفاعل مع نمط I	غير مرئي ويكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الجلد والوتر في الجنين	يتفاعل مع نمط I
XIV	$[\alpha1\ (XIV)]_3$	يحتوي على قطعة طرفية نتروجينية كبيرة جزيئة لها شكل متصالب	غير مرئي ويكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	الجلد في الجنين والوتر	
كولاجينات تشكل لُييفات تثبيت (ارتكاز)					
VII	$[\alpha1\ (VII)]_3$	جزيء طوله 450nm يحتوي على قطعة كروية في كل طرف نهائي	غير مرئي ويكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	ظهارات	ربط الصفيحة القاعدية لبشرة الجلد بالنسيج الضام التحتي
كولاجينات تشكل شبكات					
IV	$[\alpha1\ (VII)]_2\ [\alpha1\ (IV)]$	شبكة ثنائية الأبعاد ذات روابط تصالبية	غير مرئي ويكشف بالمناعة الكيميائية النسيجية	جميع الأغشية القاعدية	دعم البنى الدقيقة والارتشاح

لُييفات رابطة للكولاجينات Fibrils Associated Collagens

بنى قصيرة تقوم بربط سطوح لُييفات الكولاجين مع بعضها بمكونات المطرق خارج الخلوي الأخرى. تعرف جزيئات هذه المجموعة بكولاجين فاسيت FACIT (لُييفات رابطة للكولاجينات ذات حلزّات أو حلزونات ثلاثية متقطعة وهي اختصار لـ Fibril-Associated Collagens With Interrupted Triple Helices.

كولاجينات تشكل لُييفات تثبيت Collagens that form anchoring fibril

يوجد كولاجين التثبيت نمط VII في لُييفات التثبيت

التـــي تربط الصفيحة القاعدية بالألياف الشبكية في النسيج الضام التحتـــي (الشكل 4-2).

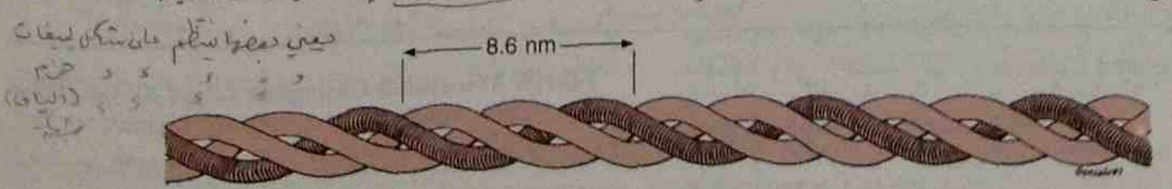
كولاجينات تشكل شبكات Collagens that form Networks

إن الكولاجين نمط IV من أهم الأنماط المكونة للشبكات والذي تتجمع جزيئاته على شكل شبكة تشكل المكون البنيوي الرئيس للصفيحة القاعدية.

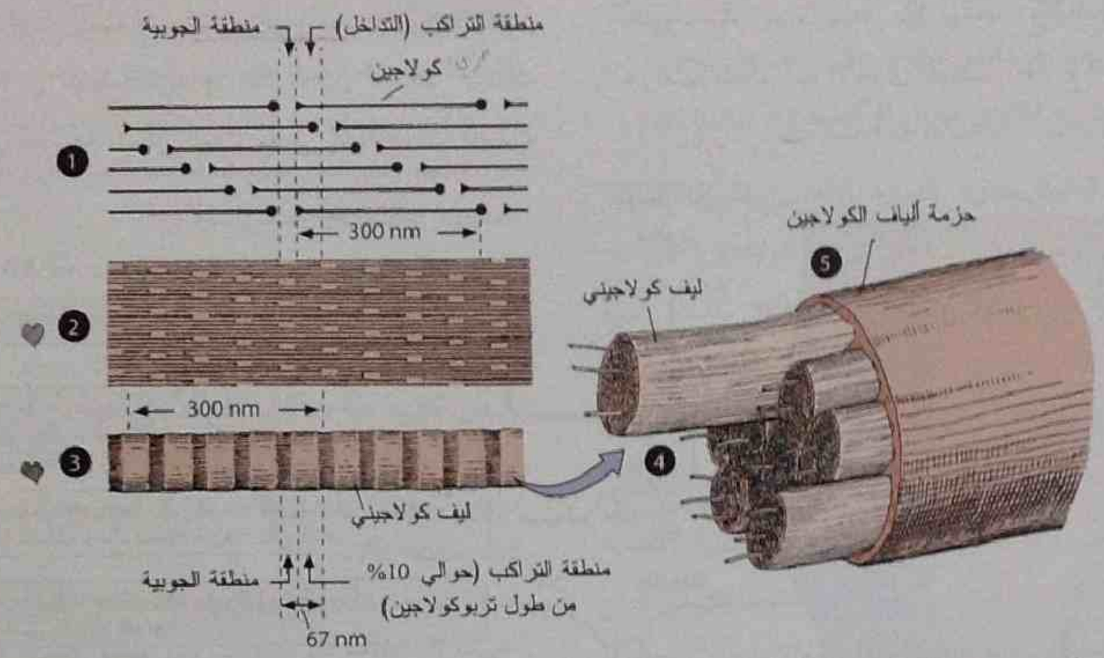
تصنيع الكولاجين Collagen Synthesis، كان يعتقد سابقاً أن تصنيع الكولاجين يقتصر على الأرومات الليفية والأرومات الغضروفية والأرومات العظمية والأرومات السنية إلا أنه تبين حالياً بأن العديد من الخلايا تقوم بتصنيعه. يدعى متعدد الببتيدات الذي يتشكل في الجسيمات الريبية الموجودة على الشبكة الهيولية الخشنة **بسلاسل طليعة الكولاجين ألفا** Procollagen α Chains إذ تتحدل في صهاريج الشبكة الخشنة مشكلة حلزونات ثلاثية. يشكل الحمض الأمينـــي غليسين Glycine ثلث الأحماض الأمينية في سلاسل ألفا، يكثر أيضاً في بروتين الكولاجين حمضين أمينين صغيرين يُضاف إليهما جذور الهيدروكسيل بعد ترجمة الشيفرة الجينية لتشكيل **هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليزين** Hydroxyproline and Hydroxylysine. تم التعرف على العديد من سلاسل ألفا مختلفة مشفرة بجينات ذات علاقة تختلف في طولها وتسلسل أحماضها الأمينية.

تشكل الحلزونات الثلاثية لسلاسل ألفا جزيئة طليعة كولاجين التـــي تشبه شكل العصا بطول 300 نانومتر وعرض 1.5 نانومتر في الكولاجين نمط I وII. قد تكون جزيئات التروبوكولاجين مركبات ثلاثية متجانسة تكون فيها السلاسل الثلاثية متماثلة أو مركبات ثلاثية غير متجانسة فيها سلسلتين أو ثلاث سلاسل مختلفة التسلسل (الشكل 5-9). يعود وجود عدة أنماط من الكولاجين بخواص بنيوية ووظيفية مختلفة إلى الاتحادات المختلفة للعديد من سلاسل طليعة الكولاجين ألفا في طليعة الكولاجين. في النمط I وII وIII تتجمع جزيئات الكولاجين وتُحزم مع بعضها لتشكل **لُييفات** Fibrils. تلعب الروابط الهيدروجينية والتفاعلات غير المحبة للماء دوراً هاماً في تجمع وتشكيل حزم من الوحدات الفرعية لللييفات. في خطوة لاحقة، لتقوية بنية الليفات بشكل أكبر تتشكل روابط تساهمية تصالبية بين الوحدات الفرعية بتحفيز من أنزيم الليزيل أوكسيداز Lysyl Oxidase.

اللُييفات الكولاجينية بنـــى دقيقة متطاولة بقطر من 20-90 نانومتر وبطول يصل إلى عدة ميكرونات تحتوي على تخطيطات عرضية تتناوب كل 64-68 نانومتر (الشكل 5-10). يعود وجود تخطيطات عرضية في اللُييفات إلى التراكب المرتب والمنظم للوحدات الفرعية في جزيئة الكولاجين (الشكل 5-10). تحتفظ الأشرطة العرضية الداكنة بالكثير من صبغة الرصاص القاعدية المستخدمة في دراسات المجهر الإلكترونـــي نظراً لتفاعل مجموعات كيميائية حرة مع محلول الرصاص بينما تحتفظ الأشرطة العرضية النيرة بالقليل من صبغة الرصاص. في بعض أنواع الكولاجين، ترتبط اللُييفات بكولاجينات فاسيت FACIT لتشكل أليافاً. تُشكل الألياف الكولاجينية نمط I حزم ليفية كبيرة (الشكل 5-10) بينما يوجد كولاجين نمط II (الموجودة في الغضروف) على شكل لُييفات ولا تشكل أليافاً أو حزم. يتجمع كولاجين نمط IV الموجود في الأغشية القاعدية كشبكة شعرية في الصفيحة القاعدية.



الشكل 5-9. طليعة الكولاجين. تتكون جزيئة طليعة الكولاجين. في الكولاجين نمط I من سلسلتين ببتيديتين α1 وα2 كلاهما ذو وزن جزيئي 100 كيلودالتون تتحدل على شكل حلزونـــي وتُثبت السلاسل مع بعضها بروابط هيدروجينية وتفاعلات غير محبة للماء. تمتد مسافة كل دورة كاملة في الحلزون بمقدار 8.6 نانومتر. يبلغ طول جزيئة طليعة الكولاجين 300 نانومتر وعرضها 1.5 نانومتر.

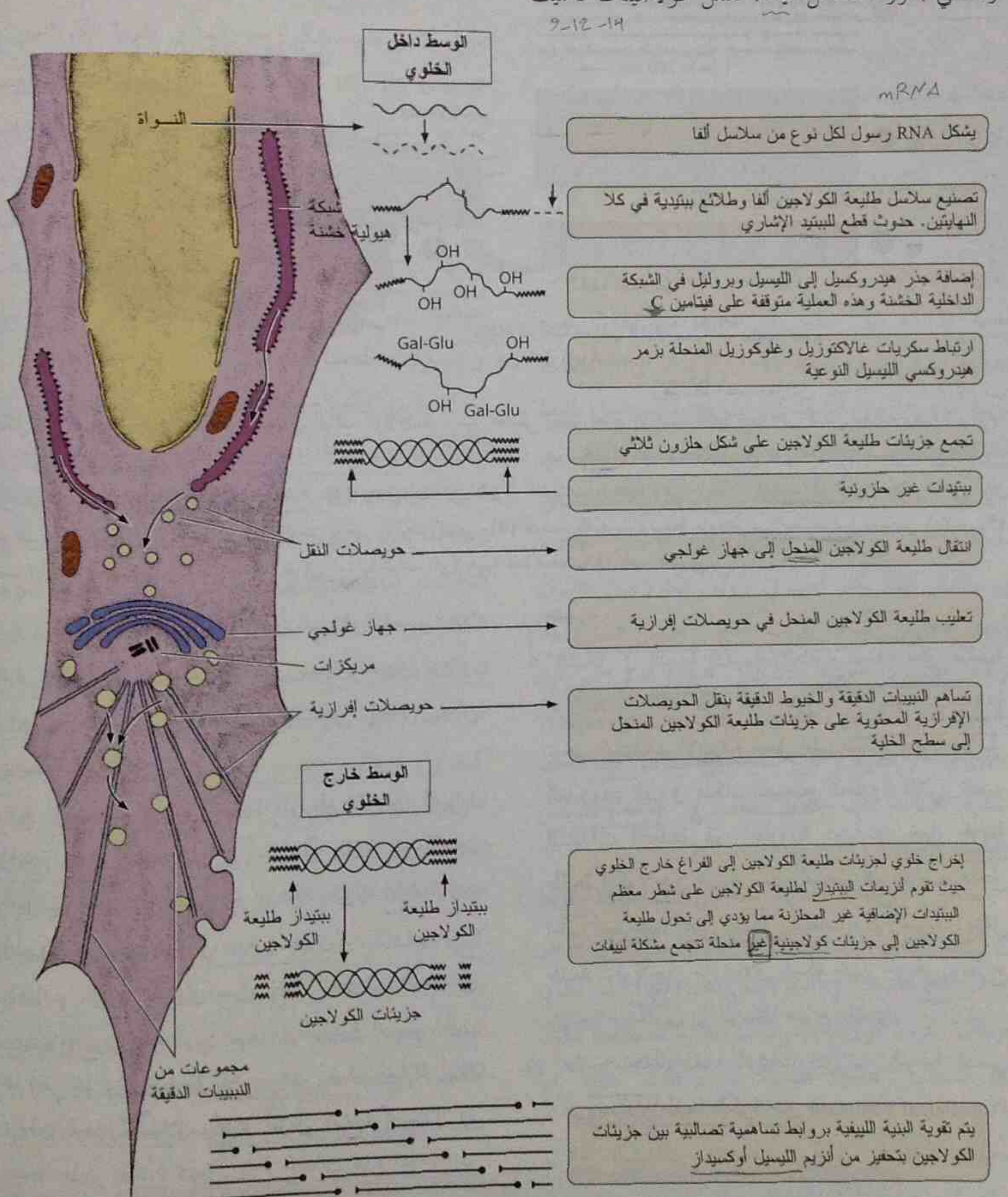


الشكل 5-10: تجمع جزيئات الكولاجين في ألياف كولاجينة. رسم تخطيطي يُظهر تجمع جزيئات الكولاجين على شكل لييفات وألياف وحزم. **(1)** يبدو التراكب المنتظم التدريجي لجزيئات الكولاجين على شكل عصا بطول 300 نانومتر. **(2)** ينتج عن هذا التراكب انتظام جزيئات الكولاجين بمسافات متناوبة ومناطق متداخلة. **(3)** يؤدي هذا إلى ظهور تخطيطات عرضية وهي صفة مميزة للييفات الكولاجينة والتي تبدو كشرائط داكنة ونيرة متناوبة بطول 67 نانومتر بالمجهر الالكتروني. **(4)** تتجمع اللييفات وترتبط بروابط تساهمية تصالبية لتشكيل ألياف. **(5)** تتجمع الألياف مع بعضها وتشكل حزماً، تدعى روتينياً ألياف كولاجينية عند فحصها في المجهر الضوئي.

تم دراسة عملية تصنيع كولاجين نمط I بالتفصيل نظراً لكثرة انتشاره في الجسم. تشمل عملية تصنيع بروتين كولاجين العديد من الخطوات (الشكل 5-11) يمكن تلخيصها كما يلي:

1. تنتج الجسيمات الريبية المتعددة المرتبطة بالشبكة الهيولية الخشنة متعدد ببتيدي يدعى سلاسل طليعة الكولاجين ألفا تنتقل بعدها إلى صهاريج الشبكة الهيولية الخشنة ليتم قطع (قص) ببتيد الإشارة (ببتيد إشعاري).
2. تضاف جذور الهيدروكسيل OH للحمض الأميني برولين و الليزين بعد بلوغ السلسلة الببتيدية أدنى طول لها وهي ما تزال مرتبطة بالجسيمات ريبية. يشارك أنزيم **برولين هيدروكسيلاز وأنزيم ليزيل هيدروكسيلاز** في إضافة جذور الهيدروكسيل. يلزم لحدوث هذه التفاعلات أوكسجين وحديد وفيتامين C كعامل مشارك.
3. تحدث عملية ارتباط الغليكوزيل مع بعض زمر هيدروكسي الليسين. تحتوي أنماط الكولاجين المختلفة على كميات مختلفة من غالاكتوز المرتبط بهيدروكسي الليزين.
4. تتشكل في النهاية الأمينية والكاربوكسيلية لكل سلسلة من سلاسل ألفا أجزاء غير حلزونية من ببتيدات متعددة تدعى الببتيدات الإضافية تعمل على ضمان تجمع سلاسل ألفا (α1، α2) في المكان الصحيح كحلزون ثلاثي. تلعب الببتيدات المتعددة غير الحلزونية دوراً في جعل **جزيئة طليعة الكولاجين** منحلة ومنع تجمعها غير الناضج داخل الخلية وترسبها على شكل لُييفات كولاجينية. تنتقل طليعة الكولاجين من خلال شبكة جهاز غولجي وتطرح بالإخراج الخلوي إلى الوسط خارج الخلوي.
5. خارج الخلية، تقوم أنزيمات البروتياز النوعية التي تدعى **ببتيداز طليعة الكولاجين** Procollagen peptidase بإزالة الببتيدات الإضافية وتحول جزيئات طليعة الكولاجين إلى جزيئات كولاجينية تملك القدرة على التجمع الذاتي على شكل لُييفات كولاجينية تتبلمر في أعشاش خاصة قرب سطح الخلية.
6. في بعض أنماط الكولاجين، تتجمع اللُييفات لتشكل أليافاً.

تشارك أنواع معينة من البروتيوغليكانات وكولاجين نمط XI وV في تجميع جزيئات الكولاجين لتشكيل لُبيفات والتـي بدورها تشكل أليافاً. تعمل كولاجينات فاسيت على استقرار الجزيئات في لُبيفات وألياف الكولاجين وربطها بالمكونات الأخرى للمطرق خارج الخلوي.



الشكل 5-11: تصنيع الكولاجين. إن إضافة جذر الهيدروكسيل والارتباط بالغليكوزيل لسلاسل طليعة الكولاجين ألفا وتجمعها على شكل حلزونات ثلاثية تحدث في الشبكة الهيولية الخشنة. بعد إفراز طليعة الكولاجين في المطرق خارج الخلوي تتجمع طليعة الكولاجين على شكل لبيفات. نظراً لوجود العديد من الجينات المختلفة لسلاسل ألفا في طليعة الكولاجين فإن إنتاج الكولاجين يعتمد على العديد من أحداث ما بعد ترجمة الشيفرة والتـي تشمل العديد من الأنزيمات. لقد تم التعرف على العديد من الأمراض التـي تعود الخلل في تخلق الكولاجين.

7. يتم تقوية البنية اللُييفية بشكل أكبر بروابط تساهمية تصالبية بين جزيئات الكولاجين المتجمعة بتحفيز من الأنزيم خارج الخلوي **ليزيل أوكسيداز** Lysyl oxidase.

تتشكل الكولاجينات اللُييفية الأخرى بنفس الآليات التي تم شرحها في آلية تشكل الكولاجين نمط I.

بالخلاصة، تشمل عملية تصنيع الكولاجين سلسلة مميزة ونوعية من التعديلات بعد ترجمة الشيفرة الجينية للببتيدات المتعددة في طليعة الكولاجين الأصلية. هذه التعديلات ضرورية جداً لبنية ووظيفة الكولاجين الناضج الطبيعي. نظراً لوجود العديد من المراحل في أثناء عملية التصنيع الحيوي للكولاجين، يوجد العديد من النقاط التي يمكن أن تعرقل أو تغير هذه العملية نتيجة خلل في الأنزيمات أو عمليات مرضية.

على الرغم من انعدام لون الألياف الكولاجينية إلا أنها تبدو بيضاء اللون عندما توجد بكميات كبيرة كما هو الحال في الأوتار. تعود خاصية ثنائية الانكسار للوحدات الفرعية في الألياف الكولاجينية في المجهر المستقطب لشدة توجهها المنتظم. تبدو الألياف الكولاجينية في المجهر الضوئي أيوزينية التلون، تتلون باللون الزهري بالأيوزين وباللون الأزرق بصبغة ثلاثي الكروم لمالوري وباللون الأخضر بصبغة ثلاثي الكروم لماسون وباللون الأحمر بصبغة أحمر سريص. يفضل دراسة الألياف الكولاجينية عن طريق نشر الألياف الكولاجينية نظراً لوجودها على شكل حزم طويلة متعرجة مقارنة مع دراستها بالمقاطع النسيجية التقليدية. لذا تستخدم في الغالب المساريقا لهذا الغرض، فعند نشر المساريقا على الشريحة فإنها تظهر رقيقة جداً تسمح للضوء بالمرور ويمكن تلوينها وفحصها بالمجهر. تحتوي المساريقا على جزء مركزي من نسيج ضام محددة من كلا السطحين بظهارة حرشفية بسيطة تدعى الخلايا المتوسطية. تبدو الألياف الكولاجينية المحضرة بطريقة النشر على شكل بنى متطاولة متعرجة أسطوانية غير محددة الطول وذات قطر مختلف 1-20 ميكروناً.

التطبيق الطبي

يعتمد تصنيع الكولاجين على تعبُّر العديد من الجينات والعديد من أحداث ما بعد ترجمة شيفرة البروتين. لذا فمن غير المفاجئ أن نجد عدداً كبيراً من الحالات المرضية تعزى إلى عدم كفاية تصنيع أو تصنيع غير طبيعي للكولاجين.

يؤدي حدوث طفرات في كولاجين نمط $\alpha1$ (I) أو $\alpha2$ (I) إلى تكون ***عظم ناقص*** *Osteogenesis Imperfacta نتيجة اختفاء كل أو جزء من مورث $\alpha1$ (I). من ناحية أخرى إن تغير حمض أميني واحد كافٍ لحدوث أشكال معينة من هذا المرض وخاصة الطفرات المسؤولة عن الحمض الأميني الغليسين. يجب أن يكون ترتيب الغليسين الثالث في كل موضع ليتشكل حلزون ثلاثي لطليعة كولاجين.*

إضافة إلى هذه الاضطرابات هناك العديد من الأمراض ناجمة عن التراكم المفرط للكولاجين كمرض ***تصلب الأنسجة الجهازي المتقدم*** *Progressive systemic sclerosis الذي يتميز بتراكم مفرط للكولاجين في معظم الأعضاء مؤدياً إلى حالة* ***تليف*** *Fibrosis. يحدث هذا بشكل أساسي في الجلد والجهاز الهضمي والعضلات والكليتين مسبباً صلابة في الأعضاء وفشل وظيفي في الأعضاء المصابة.*

الجدرة *Keloid انتفاخ موضعي ناتج عن كميات غير طبيعية من الكولاجين مشكلةً ندبات على الجلد. يكثر حدوث الجدرة بشكل خاص في الأشخاص ذوي الأصول الأفريقية السوداء، مسببةً مشكلة سريرية يصعب معالجتها ولا تسبب تشوهاً في الشكل فقط ولكن استئصالها غير مجدٍ بسبب عودتها بعد الاستئصال.*

يؤدي نقص فيتامين C إلى داء ***الحفر (البثع)*** *Scurvy والذي يتميز بحدوث تنكس في النسيج الضام. ففي حالة نقص هذا الفيتامين تقوم الأرومات الليفية بتصنيع كولاجين معيب (فيه خلل) لا يُستبدل مسبب تنكس عام في النسيج الضام. يظهر نقص فيتامين C بوضوح في المناطق التي يتجدد فيها الكولاجين بمعدل سريع. يتميز كولاجين الرباط حول السني الذي يثبت الأسنان في تجاويفها بمعدل تجدد عالٍ نسبياً لذا يتأثر بشدة بداء الحفر مؤدياً إلى فقدان الأسنان. فيتامين C عامل مشارك لأنزيم برولين هيدروكسيلاز الضروري لتصنيع الكولاجين بشكل طبيعي.*

عموماً عملية تجدد الكولاجين بطيئة جداً. في بعض الأعضاء كالأربطة والأوتار يكون الكولاجين ثابتاً جداً بينما في أعضاء أخرى يكون معدل تجدد الكولاجين مرتفعاً

جداً كما في الرباط حول السنـي. يجب أن يتحلل الكولاجين لكي يتم تجديده. تبدأ عملية تحلل الكولاجين بأنزيمات بروتينية تدعى **كولاجيناز** تابعة لفصيلة أنزيمية تدعى أنزيمات بروتيناز المطرق الفلزية Matrix Metalloproteinase or MMPs. تقوم هذه الأنزيمات بشطر جزيئات الكولاجين بطريقة تكون أكثر قابلية للتفكك بأنزيمات بروتيناز غير نوعية.

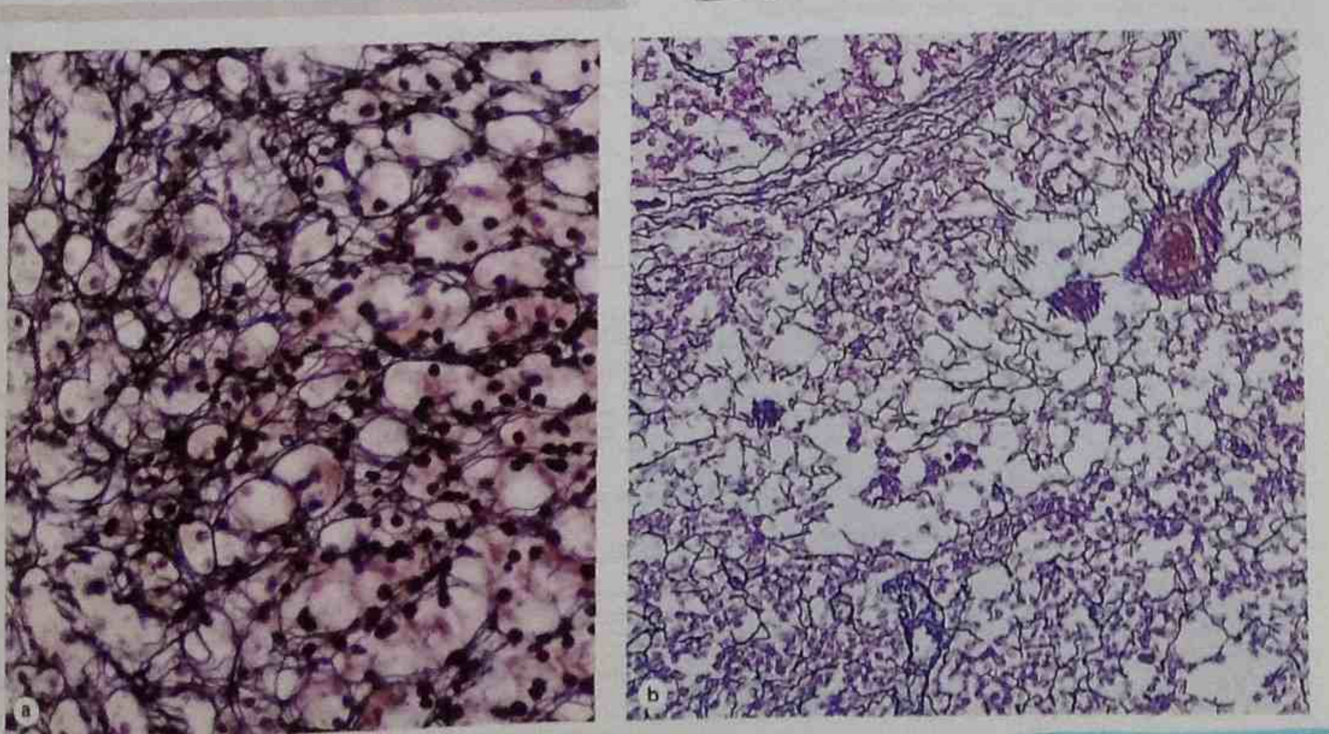
الألياف الشبكية Reticular Fibers

سابقاً كان يعتقد أن الألياف الشبكية تختلف عن الألياف الكولاجينية ولكن تبين أنها تتكون بشكل أساسي من كولاجين نمط III الذي يشكل شبكة واسعة من ألياف دقيقة جداً بقطر 0.5-2 ميكرون ومرتبطة بالغليكوزيل بشدة. في بعض الأعضاء، تبدو الألياف غير مرئية بصبغة H&E ولكن يمكن أن تظهر بسهولة باللون الأسود عند تلوينها بأملاح الفضة (الشكل 5-12). نظراً لشدة ارتباط الألياف الشبكية بأملاح الفضة تدعى بالألياف المحبة للفضة Argyrophilic. تتلون الألياف الشبكية أيضاً بتفاعل شيف وحمض البيريوديك (PAS). ويعود سبب تلونها بأملاح الفضة وPAS لارتباط الألياف الشبكية بكميات كبيرة من السلاسل السكرية. تحتوي الألياف الشبكية على 6-12% من سكر الهيكسوز مقابل 1% في معظم الألياف الكولاجينية.

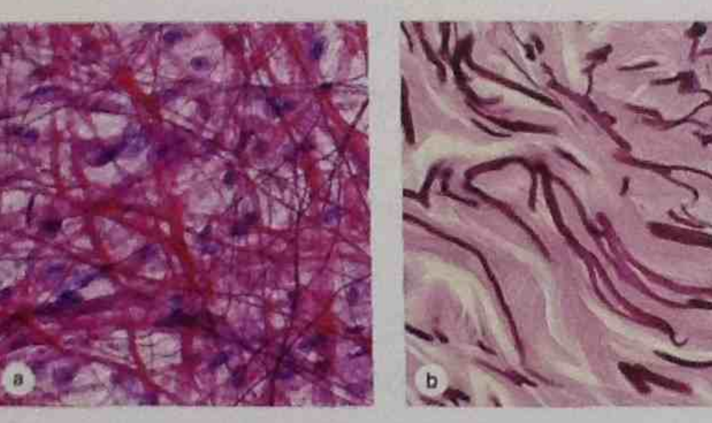
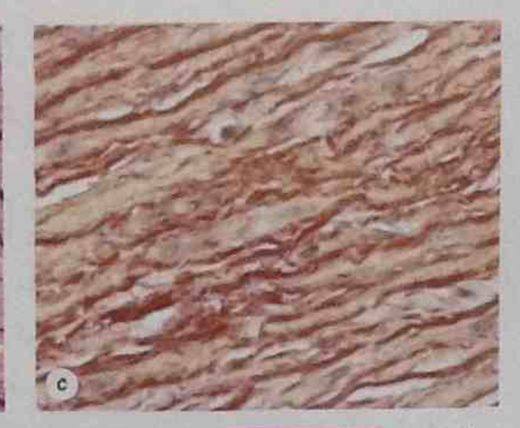
تشكل الألياف الشبكية شبكة حول الخلايا المتوسطية في الأعضاء الحشوية (الكبد والغدد الصماء) وتكثر بشكل خاص في شبكات الأعضاء المكونة للدم (الطحال، العقد اللمفاوية، نقي العظم الأحمر). تقوم خلايا شبيهه بالأرومات الليفية تدعى **الخلايا الشبكية** Reticular Cell بإنتاج الألياف الشبكية في هذه الأعضاء. نظراً لطبيعة الألياف الشبكية الرخوة فإنها تشكل شبكة لينة في الأعضاء التـي تبدي تغيرات في الشكل والحجم كالشرايين والطحال والكبد والرحم والطبقات العضلية في الأمعاء.

التطبيق الطبي

داء Ehlers-Danlos (إيلر- دانلوس) نمط IV هو عوز في الكولاجين نمط III يتميز بتمزق الشرايين والأمعاء نظراً لاحتوائها على كمية كبيرة من الألياف الشبكية.



الشكل 5-12: الألياف الشبكية. تتميز هذه المقاطع النسيجية الملونة بالفضة **(a)** في قشرة الكظر و**(b)** في عقدة لمفاوية بوجود شبكة من الألياف الشبكية واضحة جداً. تشكل الألياف الشبكية هيكلاً لربط الخلايا. تحتوي الألياف الشبكية على كولاجين نمط III مرتبط بالغليكوزيل بشدة وإليه يعزى تلونها بالفضة. تبدو نوى الخلايا داكنة اللون أما الهيولى فتبدو غير ملونة.

الشكل 5-13: الألياف المرنة. تساهم الألياف أو الصفائح المرنة في إعطاء النسيج الضام صفة المرونة. لا يمكن تمييز الألياف المرنة بصبغة (H&E)، غالباً ما تستخدم مركبات فوشين ألدهيد لتلوين الإيلاستين باللون الأرجواني الداكن. **(a)** إن طول وكثافة الألياف المرنة الدقيقة تبدو واضحة في تحضيرات نشر المساريقا الرقيقة. تكبير 200 صبغة أوريسين H&E. **(b)**. في التكبير العالي تبدو الألياف المرنة في المقاطع النسيجية بين حزم الألياف الكولاجينة أيوزينية التلون في الأدمة، تكبير 400، صبغة فوشين ألدهيد والأيوزين. **(c)**. لاحظ كثرة الألياف والصفائح المرنة بين طبقات العضلات الملساء في جدار الشرايين المرنة كالأبهر، تكبير 200، صبغة فان غيسون- H&E.

الألياف المرنة Elastic Fibers

الألياف المرنة أدق من الألياف الكولاجينة العادية وتشكل شبكات غير كثيفة منتشرة بين الحزم الكولاجينية في معظم الأعضاء التـي تخضع إلى الكثير من الانثناء والتمدد كجدران الشرايين الكبيرة. يشير اسم هذه الألياف إلى خاصتها الوظيفية الرئيسة التـي تكسبها المرونة لهذه الأعضاء (الشكل 5-13).

يمر تطور الألياف المرنة في ثلاث مراحل متتالية: **المرحلة الأولى** يتشكل مركز من لُيَيفات دقيقة Microfibril بقطر 10 نانوميتر من عدة أنواع مختلفة من بروتينات سكرية. يرتبط أكبر بروتين سكري **فيبريلين** Fibrillin (350 كيلودالتون) مع الإيلاستين ويشكل دعامة ضرورية لترسب الإيلاستين. ينتج عن وجود عيب في بروتين فيبريلين تشكل لُيَيفات مرنة متشدفة (مقطعة). في **المرحلة الثانية** من التطور: يترسب بروتين **الإيلاستين** بين اللُيَيفات الدقيقة مشكلاً ألياقاً أكبر. في **المرحلة الثالثة** يترسب الإيلاستين بشكل تدريجي حتـى يحتل مركز حزم الألياف ويحاط بعدها بغمد رقيق من لُيَيفات دقيقة، عندئذ تدعى **بالألياف المرنة الناضجة** Mature elastic fibers والتـي تعد من أكثر المكونات وجوداً في مجموعة الليف المرن (الشكل 5-14). يوجد الإيلاستين على شكل صفائح مثقبة تدعى **صفائح مرنة** Elastic lamellae في جدران الأوعية الدموية الكبيرة وخاصة الشرايين.

الجدول 5-4 أمثلة عن الاضطرابات السريرية الناجمة عن خلل في تصنيع الكولاجين

الاضطراب	الخلل	الأعراض
داء إيلر-دانلوس Ehlers- Danlos نمط IV	خطأ في عملية النساخ أو ترجمة كولاجين نمط III	تمزق الشريان الأبهر أو/ وتمزق معوي
داء إيلر-دانلوس Ehlers-Danlos نمط VI	خطأ في إضافة جذر هيدروكسل الليسين	زيادة مرونة الجلد وتمزق كرة العين
داء إيلر-دانلوس Ehlers-Danlos نمط VII	نقص في نشاط أنزيم ببتيداز طليعة الكولاجين	زيادة الحركة المفصلية وغالباً الخلع
داء الحفر (البَثَع) Scurvy	غياب فيتامين C (عامل مشارك لأنزيم برولين هيدروكسيلاز)	تقرح ونزف في اللثة
تكون العظم المشوه Osteogenesis Imperfecta	تغير في نيكليوتيد واحد في جينات كولاجين نمط I	كسور تلقائية وفشل قلبـي

قد توجد اللُيَيفات الدقيقة للفيبريلين لوحدها في بعض الأعضاء كعدسة العين لتثبيتها في مكانها، هذه اللُيَيفات غير مرنة ولكن لها مقاومة عالية لقوى السحب. تتمدد الألياف المرنـة الناضجة بسهولة استجابة لأي شد. نتيجة اختلاف

نسب فيبريلين والإيلاستين تشكلت عائلة من الألياف تكيّفت خواصها الوظيفية المختلفة مع متطلبات الأنسجة الموضعية.

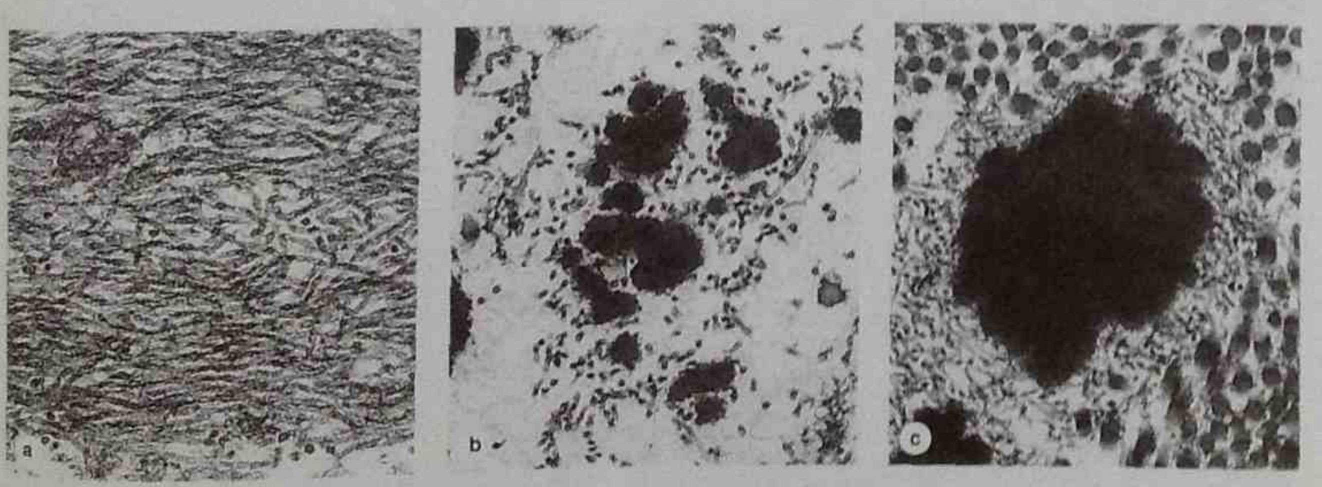
ينضج بروتين الإيلاستين في المطرق خارج الخلوي كالكولاجين. إن جزيئات الإيلاستين كروية الشكل ذات وزن جزيئي 70 كيلودالتون تنتجها الأرومات الليفية في النسيج الضام والعضلات الملساء في الأوعية الدموية. تتميز جزيئات الإيلاستين بغناها بالحمض الأميني الغليسين والبرولين. في العديد من الأماكن تكون جزيئات الإيلاستين على هيئة وشائع عشوائية شبيهة بالمطاط الطبيعي. تتبلمر جزيئات الإيلاستين لتشكل أليافاً أو بنى تشبه الصفائح وكلاهما يمتلك خاصية التمدد استجابةً للقوى الخارجية. يحتوي الإيلاستين على حمضين أمينين غير عاديين هما **الديسموزين** Desmosine **والديسموزين المتناسق** Isodesmosine يتم إنتاجها عندما تتشكل روابط تساهمية تصالبية بين 4 جزيئات من الليسين في جزيئات الإيلاستين المختلفة (الشكل 5-15). يعمل الديسموزين والديسموزين المتناسق بشكل فعّال في ربط وحدات الإيلاستين الفرعية ومسؤولان عن الخصائص شبه المطاطية لبروتين الإيلاستين. الإيلاستين مقاوم للهضم بمعظم أنزيمات بروتياز ولكنه يتفكك **بأنزيم إيلاستاز** Elastase.

التطبيق الطبي

فيبريلين Fibrillin هو عائلة من البروتينات المتعلقة بالدعائم الضرورية لترسيب الإيلاستين. يؤدي حدوث طفرات في جين فيبريلين إلى ***متلازمة مارفان*** *Marfan Syndrome، مرض يتميز بانعدام المقاومة في الأنسجة الغنية بالألياف المرنة. نظراً لغزارة الشرايين الكبيرة بالألياف المرنة ونتيجة الضغط العالي في الأبهر غالباً ما يعاني الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة من انتفاخات أبهرية تدعى بأم الدم وهي حالة مهددة للحياة.*

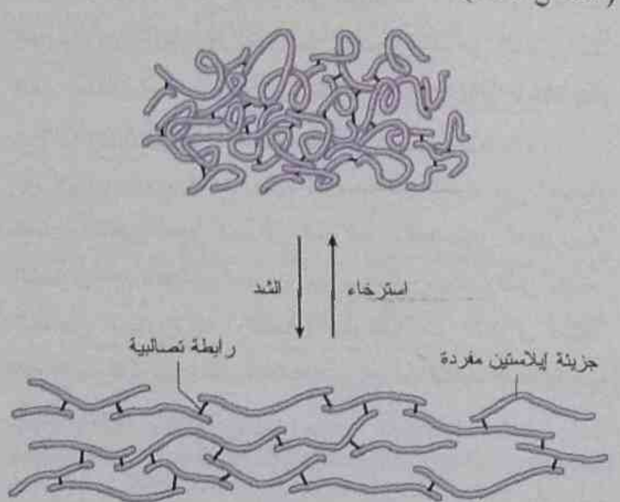
المادة الأساسية Ground Substance

مزيج معقد شفاف شديدة التميه مكون من جزيئات كبيرة. تتكون المادة الأساسية بشكل أساسي من ثلاثة أصناف من المواد: **غليكوزأمينوغليكانات** Glycoamino-glycans **وبروتيوغليكانات** Proteoglycans **وبروتينات سكرية متعددة الالتصاقات** Multiadhesive Glyco-proteins. إن المزيج الجزيئي المعقد للمادة الأساسية شفاف وغنـي بالماء المرتبط ويملأ المسافة بين خلايا وألياف النسيج الضام. نظراً لكون المادة الأساسية لزجة فهي تعمل كمادة



الشكل 5-14: تشكل الألياف المرنة. مراحل تشكل الألياف المرنة كما تبدو بالمجهر الالكتروني. (a). في البداية، يتكون الليف المتطور من عدة لييفات دقيقة صغيرة مكونة من بروتين سكري يدعى فيبريلين يُفرز من الأرومات الليفية وخلايا العضلات الملساء أو خلايا أخرى. (b) في مرحلة متقدمة، يترسب الإيلاستين إلى جانب اللييفات الدقيقة. يفرز الإيلاستين من خلايا الأرومة الليفية ويتبلمر بسرعة كجزيئات طليعة الكولاجين. (c) أخيراً يتجمع الإيلاستين ويحتل مركز الليف المرن ويحتفظ باللييفات المجهرية الفيبريلينة على سطحه. لاحظ مقاطع عرضية لليفات كولاجينية، تكبير 50,000.

مزلقة وحاجز مانع لاختراق المواد الغريبة. عند تثبيت الأنسجة الضامة لدراستها نسيجياً تترسب وتتجمع مكونات المادة الأساسية في الأنسجة كمادة محببة وتبدو بالمجهر الالكتروني كخيوط كثيفة إلكترونية أو كحبيبات (الشكل 5-16).



الشكل 5-15: الأساس الجزيئي للمرونة. تتحد الوحدات الفرعية لبروتين الإيلاستين السكري بروابط تساهمية بين زمر حمض الأميني الليسين في مختلف الوحدات الفرعية بتحفيز من أنزيم ليسيل أوكسيداز. ينتج عن اتحاد الوحدات شبكة كثيفة متينة من الإيلاستين وذات روابط تصالبية (تعود هذه الروابط إلى وجود حمضين أمينين غير عاديين هما الدسموزين والدسموزين المتناسق). تمتلك كل جزيئة إيلاستين العديد من مناطق عشوائية ملتفة تتمدد وتتقلص مما يسمح لكامل الشبكة بالتمدد والارتداد كشريط مطاطي.

غليكوزأمينوغليكانات GAGs (سابقاً كانت تدعى عديد السكاريدات المخاطية) عديد سكاريدات خيطية تتشكل عن طريق تتالي وحدات السكاريد الثنائية. تتكون من حمض يورنيك Uronic Acid وهيكسوزأمين Hexosamine. قد يكون الهيكسوزأمين على شكل غليكوزأمين أو غالاكتوزأمين أما حمض يورنيك فقد يكون على شكل **حمض غلوكورونيك** أو **حمض إيدورونيك**. **حمض الهيالورونيك** Hyaluronic acid أكبر وأكثر الغليكوزأمينوغليكانات انتشاراً في الجسم، فريد من نوعه يتراوح وزنه الجزيئي بين مئات وآلاف كيلودالتون. يعد حمض الهيالورونيك أطول بوليمير لثنائي السكاريد غليكوزأمين - غلوكورونات يصنع في الخلية ويطرح مباشرة إلى المطرق خارج الخلوي بتحفيز من أنزيم **هيالورونات سينثاز** hyaluronate synthase الذي يوجد على أغشية العديد من الخلايا. يشكل حمض الهيالورونيك شبكة كثيفة لزجة من بوليميرات ترتبط بكمية كبيرة من الماء ومسؤولة عن دوره الفعال في السماح بانتشار الجزيئات في النسيج الضام وتزليق الأعضاء والمفاصل.

إن معظم مركبات غليكوزأمينوغليكانات الأخرى صغيرة ذات أوزان جزيئية 10-40 كيلودالتون ترتبط بروابط تساهمية مع البروتينات (كأجزاء من البروتيوغليكانات)، تُصنع في أجهزة غولجي وتكون غنية بالكبريت. يوجد أربعة أنواع من الغليكوزأمينوغليكانات في البروتيوغليكانات: **كبريتات ديرماتان** Dermatan Sulfate و**كبريتات كوندروتين** Chondroitin Sulfate و**كبريتات كيراتان** Keratan Sulfate، و**كبريتات هيباران** Heparan Sulfate. تختلف هذه الأنواع باحتوائها على وحدات مختلفة من ثنائي السكاريد وتوزعها في أنسجة مختلفة في الجسم (الجدول 5-5). هذه الغليكوزأمينوغليكانات الأربعة شرهه للماء وعالية اللزوجة ومتعددة أنيونات وترتبط بالعديد من الهوابط (عادة الصوديوم) بروابط الكتروستاتيَّة كحمض الهيالورونيك.

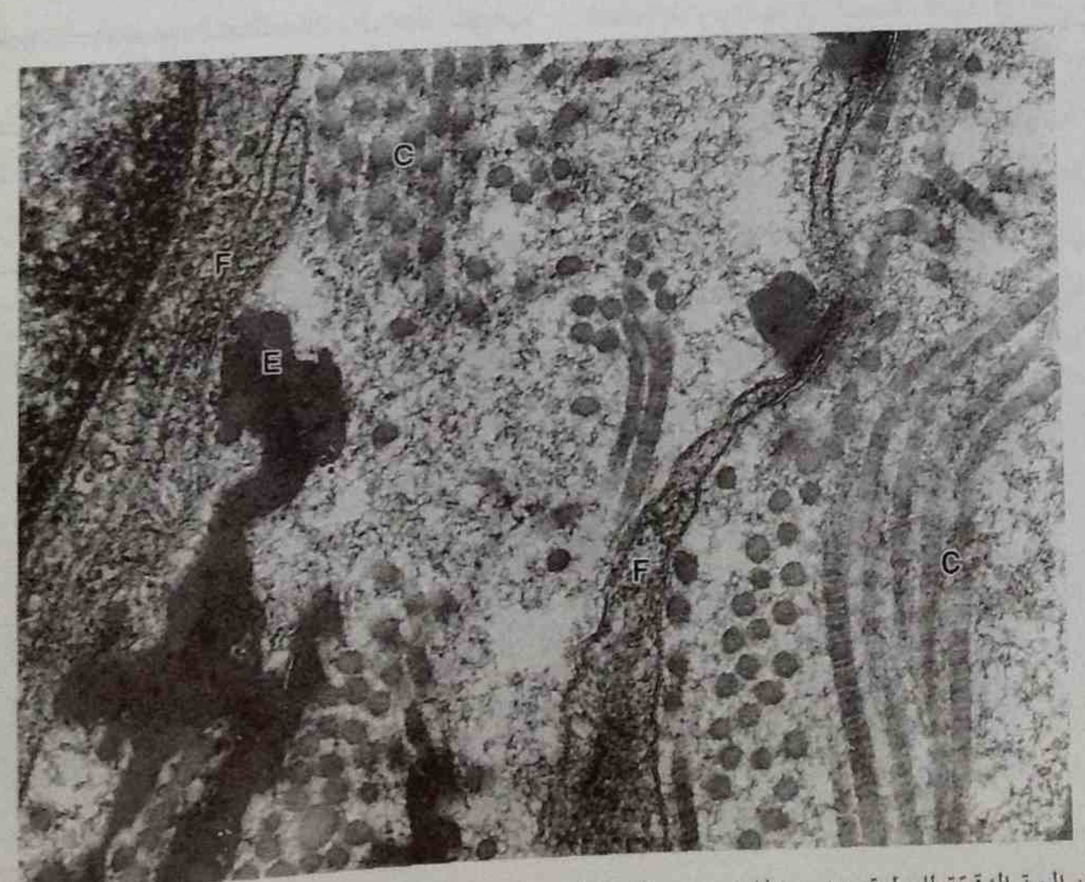
البروتيوغليكانات: تتركب من بروتين لبـي (مركزي) ترتبط به أعداد واتحادات مختلفة من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة المذكورة سابقاً بروابط تساهمية (الشكل 5-17). تُصنع البروتيوغليكانات كالبروتينات السكرية في الشبكة الهيولية الخشنة وتنضج في جهاز غولجي وتفرز من الخلية بالإخراج الخلوي. في الغضروف، ترتبط البروتينات اللبية في البروتيوغليكانات المُفرزة بسلسلة من حمض الهيالورونيك بوساطة بروتينات رابطة صغيرة وتشكل بنـى أكبر تدعى تكدسات بروتيوغليكانية Proteoglycan aggregates. تلعب المجموعات الحمضية للبروتيوغليكانات دوراً في ربط تجمعات البروتيوغليكان مع زمر الحمض الأميني القاعدي في الكولاجين. يوجد عائلتان من البروتيوغليكانات تتضمن: عائلة سطح الخلية وعائلة المطرق خارج الخلوي. يمكن أن يحتوي مطرق ما على العديد من الأنواع المختلفة من

البروتينات اللبية وكل واحد منها يحتوي على أعداد مختلفة من الغليكوزأمينوغليكانات مختلفة الطول والتركيب. **الأغريكان** Aggrecan واحد من أكثر البروتيوغليكانات أهمية في المطرق خارج الخلوي. يكثر في الغضروف ويحمل البروتين اللبـــي في الأغريكان العديد من سلاسل كبريتات كندروتين أو كبريتات كيراتان التـــي ترتبط بدورها بحمض الهيالورونيك بوساطة بروتين رابط. يكثر البروتيوغليكان الموجود على سطح الخلية **السينديكان** Syndecan في عدة أنواع من الخلايا وخاصة الخلايا الظهارية. يجتاز البروتين اللبـــي في البروتيوغليكانات الموجودة على سطح غشاء الخلية ويبرز على شكل امتداد هيولي قصير. يلتصق عدد قليل من سلاسل كبريتات هيباران بالامتداد خارج الخلوي للبروتين اللبـــي.

التطبيق الطبي

يتم التخلص من البروتيوغليكانات المتحللة بوساطة العديد من الخلايا ويعتمد ذلك على وجود الأنزيمات الحالة. هناك العديد من الاضطرابات التي تتميز بعوز الأنزيمات الحالة مسببةً توقفاً في تحلل الغليكوزأمينوغليكانات مما يؤدي إلى تراكم هذه المركبات في الأنسجة. يسبب خلو الجسيمات الحالة من أنزيمات الحلمهة Hydrolases العديد من الاضطرابات في الإنسان بما فيها متلازمة Husler ومتلازمة Hunter ومتلازمة Sanfilippo ومتلازمة Morquio.

بما أن البروتيوغليكانات عالية اللزوجة فإن المواد بين الخلوية تعمل كحاجز لمنع اختراق الجراثيم والعضيات الميكروبية الأخرى. إن الجراثيم المفرزة لأنزيم هيالورونيداز الذي يُحلمه الحمض الهيالورونيك والغليكوزأمينوغليكانات الأخرى تمتلك قدرة اختراقية كبيرة نتيجة لانخفاض لزوجة المادة الأساسية في النسيج الضام.



الشكل 5-16: البنية الدقيقة للمطرق خارج الخلوي. تبدو المادة الأساسية في المطرق خارج الخلوي بالمجهر الالكترونـــي فارغة أو محتوية على مواد حبيبية دقيقة جداً تملأ الفراغات بين الألياف الكولاجينية (C) والألياف المرنة (E) وحول الأرومات الليفية واستطالاتها (F). إن تجب (تشكل حبيبات) في المادة الأساسية هو خدعة نسيجية نتيجة تثبيت العينة بالغلوتارألدهيد – حمض العفص. تكبير 100,000.

إضافة لعمل البروتيوغليكانات كمكونات بنيوية في المطرق خارج الخلوي ودورها في تثبيت الخلايا في المطرق، فإن البروتيوغليكانات خارج الخلوية والموجود على سطح الخلية ترتبط وتحتجز **بروتينات إشارية** كعامل نمو الأرومات الليفية Fibroblast Growth Factor. تتحرر عوامل النمو المختزنة عند تفكك البروتيوغليكانات وتحفز نمو الخلايا وتصنيع المطرق خارج الخلوي.

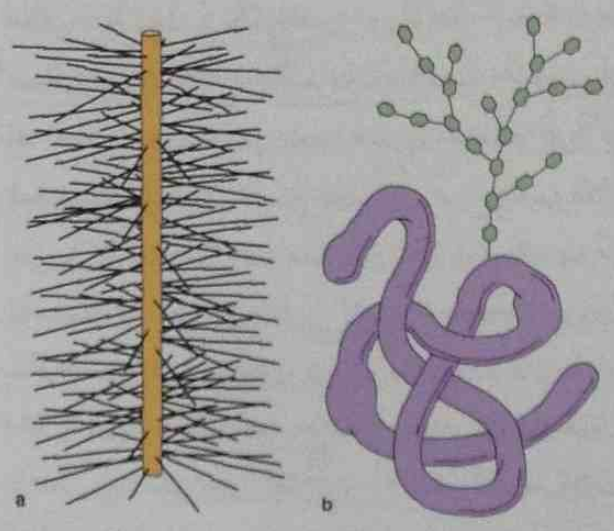
البروتينات السكرية متعددة الالتصاقات مركبات تحتوي على سكريات ملتصقة بها، ولكن على عكس البروتيوغليكانات، عادة ما يغلب فيها الجزء البروتيني. غالباً ما يكون الجزء السكري في البروتينات السكرية ذا بنية متفرعة. تلعب العديد من البروتينات السكرية دوراً هاماً في لصق الخلايا بركائزها. **الفيبرونكتين** Fibronectin بروتين سكري تُصنعه الأرومات الليفية وبعض الخلايا الظهارية؛ ثنائي الجزيئة وبوزن جزيئي 222-240 كيلودالتون يمتلك أماكن ارتباط بالكولاجين وأنواعاً معينة من الغليكوزأمينوغليكانات والأنتيغرينات الأغشية الخلوية، أي أنها متعددة الالتصاقات. تلعب هذه الارتباطات دوراً في التصاق وهجرة الخلية بشكل طبيعي إلى توزع الفيبرونكتين على شكل شبكة في الفراغات بين الخلوية في العديد من الأنسجة (الشكل A18-5). **لامينين** Laminin بروتين سكري كبير ثلاثي الجزيئة له شكل الصليب يشارك في تثبيت الخلايا الظهارية بالصفيحة القاعدية. يمتلك لامينين أماكن ارتباط مع الكولاجين نمط IV والغليكوزأمينوغليكانات والأنتيغرينات. جميع الصفائح القاعدية غنية باللامينين (الشكل b18-5).



الإنتيغرينات Integrins تتفاعل الخلايا مع مكونات المطرق خارج الخلوي بوساطة جزيئات الخلية السطحية وتدعى **المستقبلات المطرقية** Matrix Receptors التي ترتبط بالكولاجين واللامينين والفيبرونكتين (الشكل 19-5).

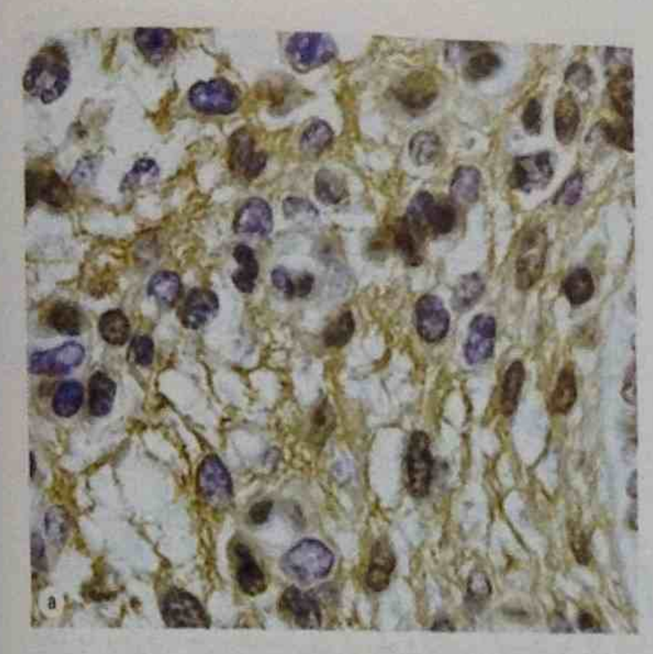
الجدول 5-5: تركيب وتوزع الغليكوزأمينوغليكانات في النسيج الضام وتفاعلاتها مع ألياف الكولاجين.

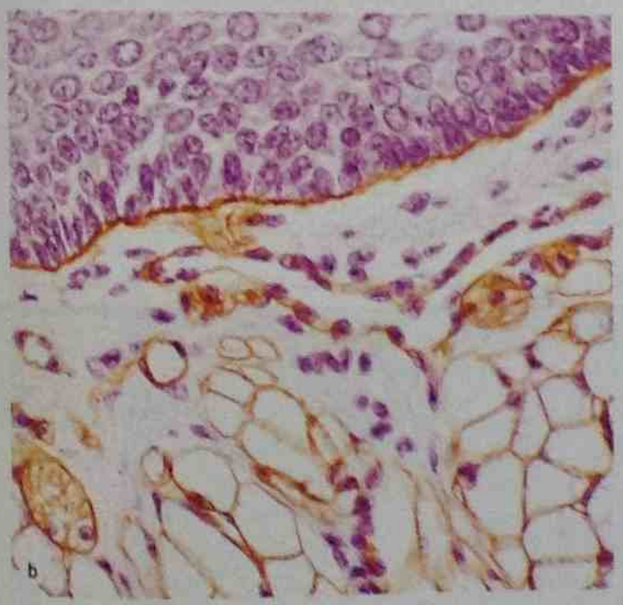
غليكوزأمينوغليكانات	السكريات الثنائية المتتالية		وجودها في الجسم	تفاعل إلكتروستاتي متبادل مع الكولاجين
	حمض هيكسورونيك	هيكسوزامين		
حمض الهيالورونيك	حمض الغلوكورونيك-D	غليكوزامين-D	الحبل السري والسائل الزليلي والخلط الزجاجي والغضروف	
رابع كبريتات الكوندروئيتين	حمض الغلوكورونيك-D	غالاكتوزامين-D	الغضروف والعظم والقرنية والجلد والأبهر والحبل الابتدائي	تفاعل متبادل عالي المستوى خاصة مع كولاجين نمط II
سادس كبريتات الكوندروئيتين	حمض الغلوكورونيك-D	غالاكتوزامين-D	الغضروف والحبل السري والجلد والأبهر (الطبقة الوسطى)	تفاعل متبادل عالي المستوى خاصة مع كولاجين نمط II
كبريتات درماتان	حمض الغلوكورونيك-D حمض إديورونيك-L	غالاكتوزامين-D	الوتر والأبهر (الطبقة البرانية) والجلد	تفاعل متبادل منخفض المستوى خاصة مع كولاجين نمط I
كبريتات هيباران	حمض الغلوكورونيك-D حمض إديورونيك-L	غالاكتوزامين-D	الأبهر والرئة والكبد الصفيحة القاعدية	تفاعل متبادل متوسط المستوى خاصة مع كولاجين نمط III و IV
كبريتات كيراتان (القرنية)	غالاكتوز-D	غالاكتوزامين-D	العين	لا يوجد
كبريتات كيراتان (الهيكل)	غالاكتوز-D	غالاكتوزامين-D	الغضروف والنواة اللبية والحلقة الليفية	لا يوجد



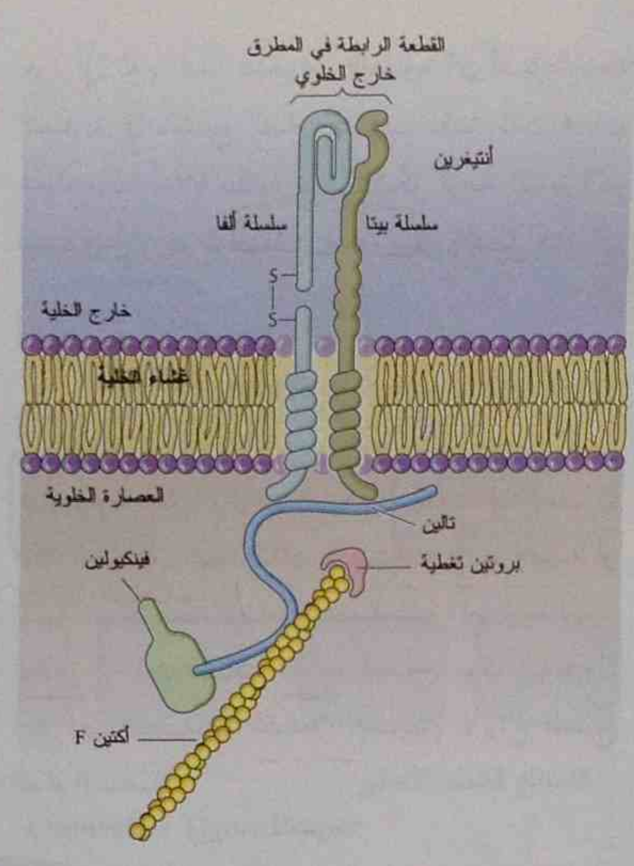
الشكل 5-17: البروتيوغليكانات والبروتينات السكرية. يشير الرسم التخطيطي إلى الصفات البنيوية الرئيسة للبروتيوغليكانات والبروتينات السكرية. **(a)** تحتوي البروتيوغليكانات على بروتين لبـي (عصا عمودية في الشكل) ترتبط بجزيئات غليكوز أمينوغليكانات المكررة بروابط تساهمية. الغليكوزأمينوغليكان جزيئة غير متفرعة من متعدد سكاريد ناتجة عن تتالي سكاريدات ثنائية، إحدى المكونات سكر أمينـي والآخر حمض اليورونيك. تحتوي البروتيوغليكانات على كميات من السكريات أكثر من البروتينات السكرية. عموماً تشبه البنية ثلاثية الأبعاد للبروتيوغليكانات فرشاة أنبوب الاختبار، يمثل البروتين اللبـي ساق الفرشاة ويمثل الغليكوزأمينوغليكانات المكررة أشواك الفرشاة. **(b)**. البروتينات السكرية جزيئات بروتينية كروية ترتبط بها سلاسل متفرعة من سكاريدات أحادية بروابط تساهمية ومحتواها من الببتيدات المتعددة أكثر من محتواها من عديد السكاريد.

هذه المستقبلات هي عائلة من البروتينات العابرة للغشاء الرابطة للبروتينات. ترتبط **الانتيغرينات** بلجائنها (موادها الارتباطية) في المطرق خارج الخلوي بجاذبية منخفضة نسبياً، مما يسمح للخلايا باستكشاف محيطها دون فقدان الارتباط بالمطرق أو الالتصاق به. ترتبط الانتيغرينات أيضاً بالهيكل الخلوي وعادة بالخيوط الأكتينية. تتوسط هذا الارتباط العديد من البروتينات داخل خلوية كالـ **Vinculin** و**Talin**. تُمارس الارتباطات التـي تتوسطها الانيغرينات بين المطرق خارج الخلوي والهيكل الخلوي تأثيرها في كلا الاتجاهين، كما تلعب دوراً هاماً في تحديد اتجاه الخلايا والمطرق خارج الخلوي في الأنسجة (الشكل 5-19).





الشكل 5-18: أماكن وجود الفيبرونكتين واللامينين. مقاطع في النسيج الضام ملونة بالمناعة الكيميائية النسيجية. تبين الانتشار الواسع للفيبرونكتين في المطرق خارج الخلوي **(a)**. يقتصر وجود اللامينين على الصفيحة القاعدية للظهارة في أعلى الصورة **(b)** وأيضاً على المقاطع العرضية للألياف العضلية والعصبية والأوعية الدموية الصغيرة في (النصف السفلي للصورة). الفيبرونكتين واللامينين كلاهما بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات (و العديد من البروتينات السكرية المماثلة الأخرى) لها أماكن ارتباط بالكولاجين وبمكونات المطرق خارج الخلوي وبالإنتغرينات الموجودة على سطوح الخلايا. تلعب هذه البروتينات دوراً في هجرة الخلية في أثناء تشكل النسيج الجنينـي والمحافظة على بنية النسيج **(a)**، تكبير 400 و**(b)**، تكبير 200 وكلاهما ملون بالهيماتوكسلين كملون مباين.



الشكل 5-19: الإنتيغرين مستقبل سطح الخلية المطرقي. تعمل بروتينات الانتيغرين كروابط عابرة للغشاء من خلال ارتباطها ببروتينات المطرق والأكتين في الهيكل الخلوي (بوساطة بروتين التالين Talin) ونتيجة لهذا الارتباط تلتصق الخلايا بمكونات المطرق خارج الخلوي. الانتغرين جزيئة غير متجانسة تحتوي على سلاسل بيتا وألفا، قد يبرز الجزء الرأسي للانتغرين ما يقارب 20 نانوميتر على سطح غشاء الخلية في المطرق خارج الخلوي حيث يرتبط مع الفيبرونكتين واللامينين أو الكولاجين.

التطبيق الطبي

إن مشاركة اللامينين والفيبرونكتين في التطور الجنيني وزيادة مقدرة الخلايا السرطانية على اختراق (غزو) الأنسجة الأخرى تمت دراستها بشكل جيد. إن أهمية فيبرونكتين ظهرت واضحة بتعطيل جين الفيبرونكتين في الفئران مما أدى إلى موتها في المراحل المبكرة من التطور الجنيني.

يوجد **السائل النسيجي (السائل الخلالي)** Tissue Fluid في النسيج الضام بالإضافة إلى المادة الأساسية كمية قليلة من سائل حر يدعى **السائل النسيجي أو الخلالي** Interstitial or tissue fluid. سائل شبيه بالبلازما الدموية في محتوياته من الشوارد والمواد القابلة للانتشار. يحتوي السائل النسيجي على بروتينات بلازمية ذات وزن جزيئي منخفض تعبر من الدم من جدر الشعيرات نتيجة الضغط الهيدروستاتيكي. على الرغم من احتواء النسيج الضام على نسبة صغيرة من البروتينات البلازمية ونظراً لحجمها وانتشارها الواسع فقد قدرت كمية البروتينات البلازمية المخزنة بين الخلايا في النسيج الضام ما يقارب ثلث كميتها في الجسم.

التطبيق الطبي

تحصل الوذمة نتيجة تراكم الماء في الفراغات خارج الخلوية. إن الماء الموجود في الحيّز خارج الخلوي للنسيج الضام مصدره الدم نتيجة عبوره جدران الشعيرات الدموية إلى الحيّز خارج الخلوي في الأنسجة. تسمح جدران الشعيرات قليلة النفوذية للجزيئات الكبيرة بعبور الماء والجزيئات الصغيرة بما فيها بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض. تزداد كمية السائل النسيجي بشكل كبير في العديد من الحالات المرضية مسببة وذمة.

قد تنجم الوذمة عن انسداد في الأوعية اللمفاوية أو الوريدية أو نتيجة انخفاض جريان الدم الوريدي (مثل فشل القلب الاحتقاني) أو نتيجة انسداد الأوعية اللمفاوية بطفيليات أو خلايا ورمية أو بسبب الجوع المزمن. يؤدي العوز البروتيني إلى فقدان البروتينات البلازمية وانخفاض في الضغط التناضحي الغرواني لذا يتراكم الماء في النسيج الضام ولا يعود إلى الشعيرات.

إن زيادة نفوذية بطانة الشعيرات الدموية أو الوريدات التالية للشعيرات سبب آخر محتمل في تشكل الوذمة وعادة ما تكون ناجمة عن أذية أو إصابة كيميائية او ميكانيكية أو نتيجة إفراز بعض مواد نوعية ينتجها الجسم كالهستامين.

يحمل الدم إلى النسيج الضام العديد من المواد الغذائية الضرورية لخلاياه ونقل الفضلات الاستقلابية خارج الأنسجة إلى الأعضاء الإطراحية والنازعة للسمية كالكبد والكليتين.

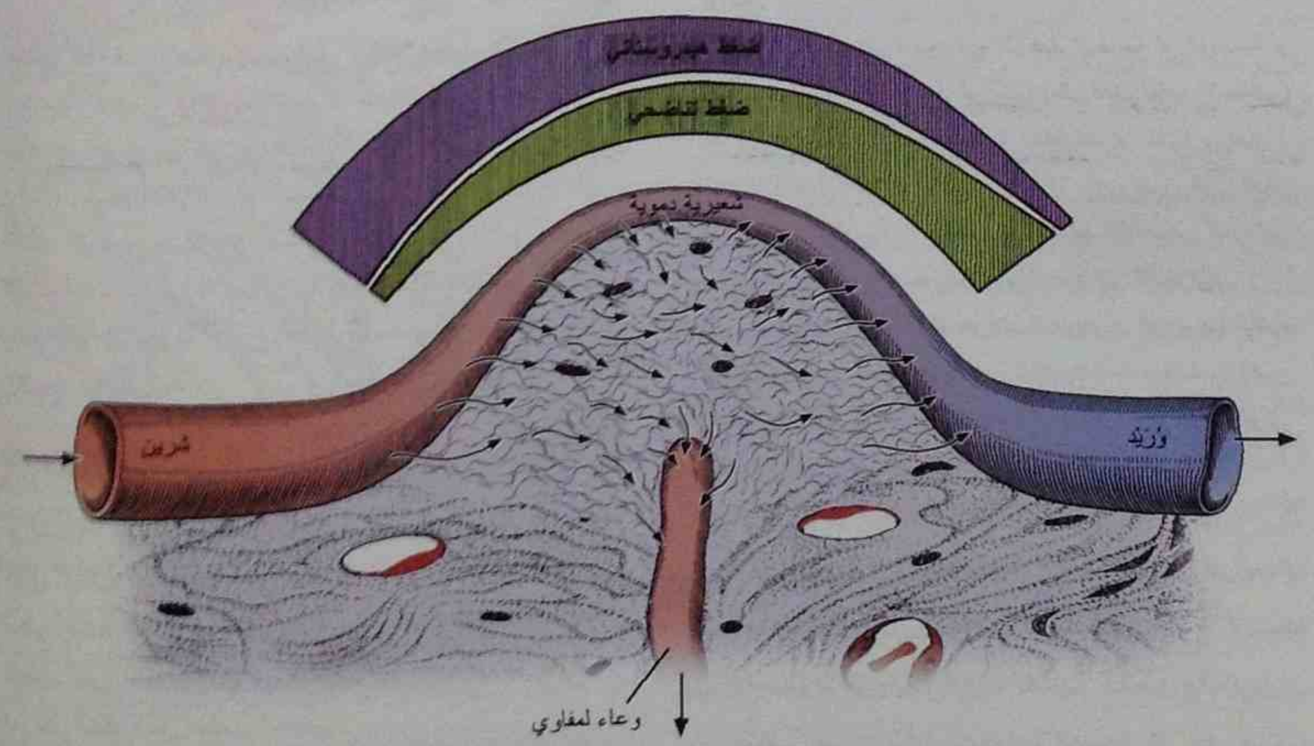
يشرف على محتوى الشعيرات الدموية من الماء قوتان: **الضغط الهيدروستاتكي** Hydrostatic Pressure للدم وهو ناتج عن عمل مضخة القلب الذي يدفع الدم للعبور خلال جدران الشعيرات الدموية. **والضغط التناضحي الغرواني** Colloid Osmotic Pressure لبلازما الدم الذي يسبب عودة الماء إلى الشعيرات الدموية (الشكل 5-20). يعزى

الضغط التناضحي بشكل أساسي إلى البروتينات البلازمية (نظراً لعبور الشوارد والمركبات ذات الوزن الجزئي المنخفض بسهولة ضمن جدران الشعيرات الدموية لكونها تمتلك نفس التركيز داخل وخارج الأوعية الدموية لذا فالضغوط التناضحية التي تمارسها هذه الشوارد والمركبات متساوية تقريباً على جانبي الشعيرات الدموية لذا تلغي بعضها). يؤدي الضغط التناضحي الغرواني الذي تمارسه الجزيئات البروتينية البلازمية الكبيرة والتي لا تستطيع المرور عبر جدران الشعيرات الدموية لانعدام التوازن في الضغط الخارجي وعودة الماء إلى الأوعية الدموية (الشكل 5-20).

بما أن كمية الماء المسحوبة من الشعيرات الدموية أقل من كمية الماء العابرة إلى الشعيرات فإن الماء الفائض في النسيج الضام يذهب باستمرار إلى الشعيرات اللمفاوية وبالنهاية يعود إلى الدم. تنشأ الشعيرات اللمفاوية أي أصغر الأوعية اللمفاوية في النسيج الضام كأنابيب دقيقة ذات نهايات عمياء مبطنة بخلايا بطانية تتحد لتشكل أوعية لمفاوية أكبر تصب في الأوردة الموجودة في قاعدة العنق (الفصل 11).

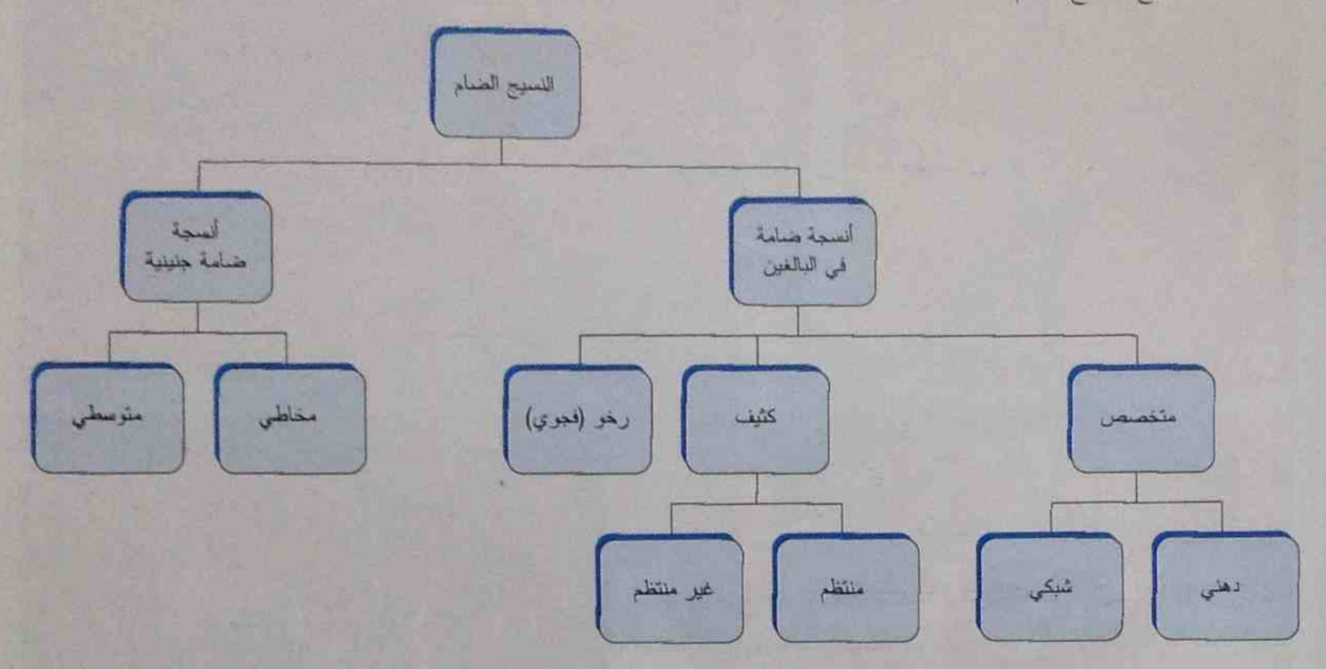
أنواع النسيج الضام
Types of Connective Tissue

تتكون الأنسجة الضامة من المكونات الأساسية التي سبق ذكرها خلايا وألياف ومادة أساسية إلا أنها تختلف في البنية النسيجية. نتيجة لذلك تم استخدام أسماء وصفية أو تصنيفات للأنسجة الضامة المختلفة تشير إما إلى المكون الرئيس أو إلى الصفات البنيوية للنسيج. يوضح الجدول 5-6 أحد التصنيفات الشائعة الاستخدام لأنواع النسيج الضام الأساسية.



الشكل 5-20: حركة السوائل في النسيج الضام. يعبر الماء بشكل طبيعي من جدران الشعيرات إلى المطرق خارج الخلوي في الأنسجة الضامة المحيطية وبشكل أساسي من النهاية الشريانية للشعيرات الدموية لكون الضغط الهيدروستاتكي في الشعيرات أكبر من الضغط التناضحي الغرواني، كما هو موضح في أعلى الشكل ينخفض الضغط الهيدروستاتكي على طول الشعيرات ليصل إلى النهاية الوريدية. عندما ينخفض الضغط الهيدروستاتكي فإن الضغط التناضحي يزداد بسبب زيادة مستمرة في تركيز البروتينات الذي ينجم عن خروج الماء من الشعيرات. نتيجة الزيادة في تركيز البروتينات وانخفاض الضغط الهيدروستاتكي يصبح الضغط التناضحي أكبر من الضغط الهيدروستاتكي في النهاية الوريدية للشعيرات الدموية، بهذه الطريقة يعود الماء إلى الشعيرات الدموية وتعبر المواد الاستقلابية إلى النسيج الضام وتغذي خلاياه. لا يعود جميع الماء المغادر للشعيرات الدموية بالضغط الهيدروستاتكي لذا فإن الماء الفائض يعود إلى الدم عبر الشعيرات اللمفاوية. تنشأ الشعيرات اللمفاوية في النسيج الضام كأنابيب دقيقة ذات نهايات عمياء تدخل الجهاز اللمفاوي باتجاه واحد وتحمل سوائل (تدعى اللمف) إلى الأوردة.

الجدول 5-6: أنواع النسيج الضام



النسيج الضام الأصلي
Connective Tissue Proper

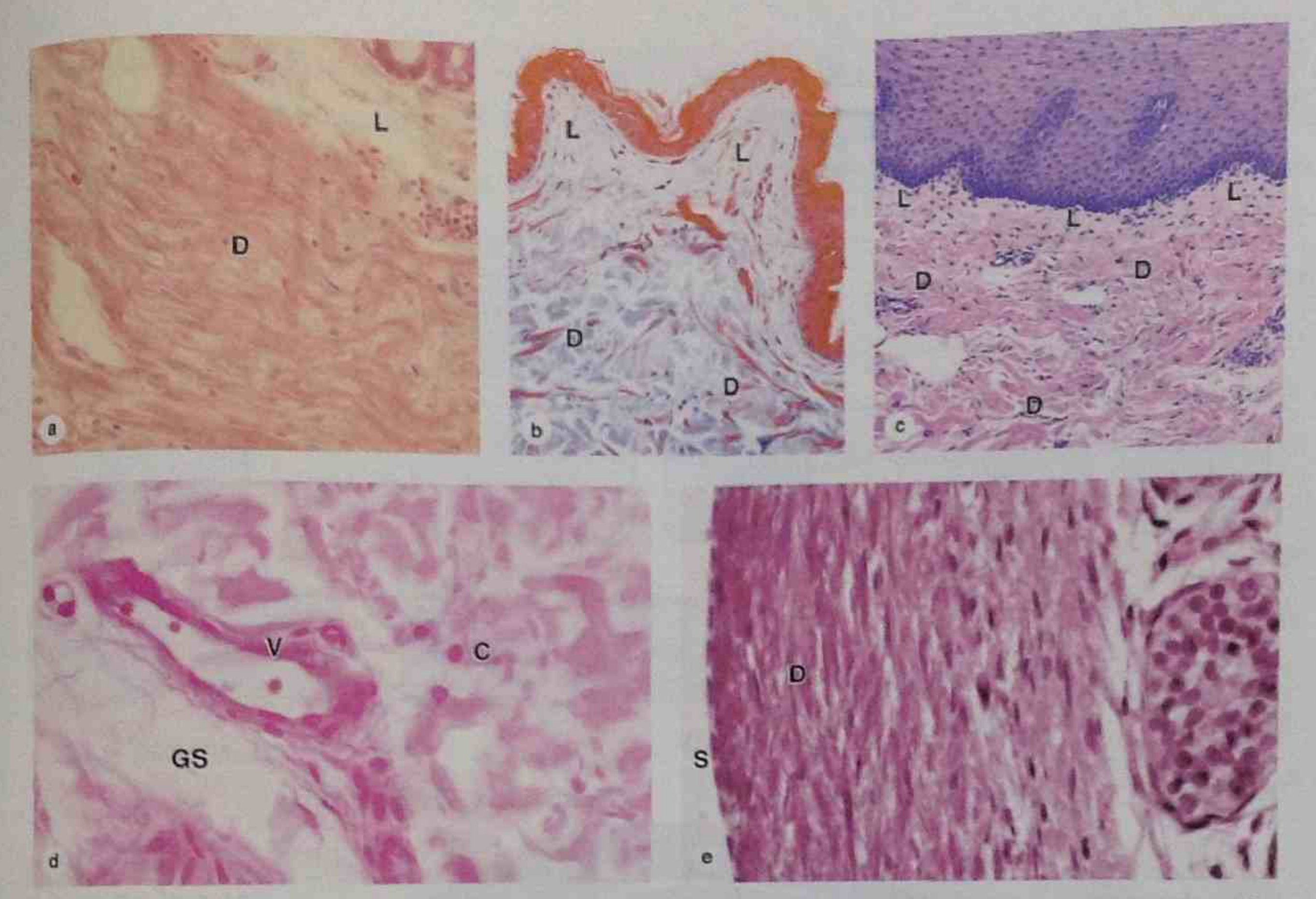
يوجد نوعان من النسيج الضام الأصلي: الرخو والكثيف (الشكل 5-21).

النسيج الضام الرخو Loose C.T هو أكثر أنواع الأنسجة الضامة شيوعاً يقوم بدعم العديد من التراكيب البنيوية التـي تخضع عادة لبعض الضغط واحتكاك قليل. يدعم هذا النسيج الظهاري ويشكل طبقة تغلف الأوعية الدموية واللمفاوية ويملأ المسافات بين الألياف العضلية والعصبية. يوجد في الطبقة الحليمية في الأدمة والطبقة تحت الأدمية في الجلد وفي بطانات التحاويف الجنبية والصفاقية والغدد والأغشية المخاطية (الأغشية الرطبة المبطنة للأعضاء المجوفة) لدعم الخلايا الظهارية.

يطلق عليه أحياناً **النسيج الفجوي** Areolar Tissue. يحتوي على جميع المكونات الأساسية في النسيج الضام (خلايا وألياف ومادة أساسية) بكميات متساوية تقريباً. يوجد في النسيج الضام الرخو أعداد كبيرة من الأرومات الليفية والبلاعم وأنواع أخرى من خلايا النسيج الضام إضافة إلى ألياف كولاجينية ومرنة وشبكية مع كميات متوسطة من المادة الأساسية. يتصف النسيج الضام الرخو بتماسكه الدقيق وليونته وكثرة ترويته الدموية وعدم مقاومته الشديدة للاجهاد.

يتكيف **النسيج الضام الكثيف** Dense C.T لتقديم المقاومة والحماية ويتكون من نفس المكونات الأساسية الموجودة في النسيج الضام الرخو ولكن يحتوي على القليل من الخلايا وتغلب فيه الألياف الكولاجينية على المادة الأساسية. يعد أقل ليونة وذا مقاومة كبيرة للإجهاد أكثر من النسيج الرخو. يدعى النسيج الضام **بالنسيج الضام الكثيف غير المنتظم** Irregular dense connective tissue عندما تنتظم الألياف الكولاجينية على شكل حزم غير محددة التوجه. تشكل الألياف الكولاجينية شبكة ثلاثية الأبعاد تؤمن مقاومة للإجهاد من جميع الاتجاهات. يوجد هذا النوع من النسيج الضام مرافقاً للنسيج الضام الرخو وغالباً ما يتدرج كلا النوعين مع الأخر والتمييز بينهما غالباً ما يكون اعتباطياً (الشكل 5-21).

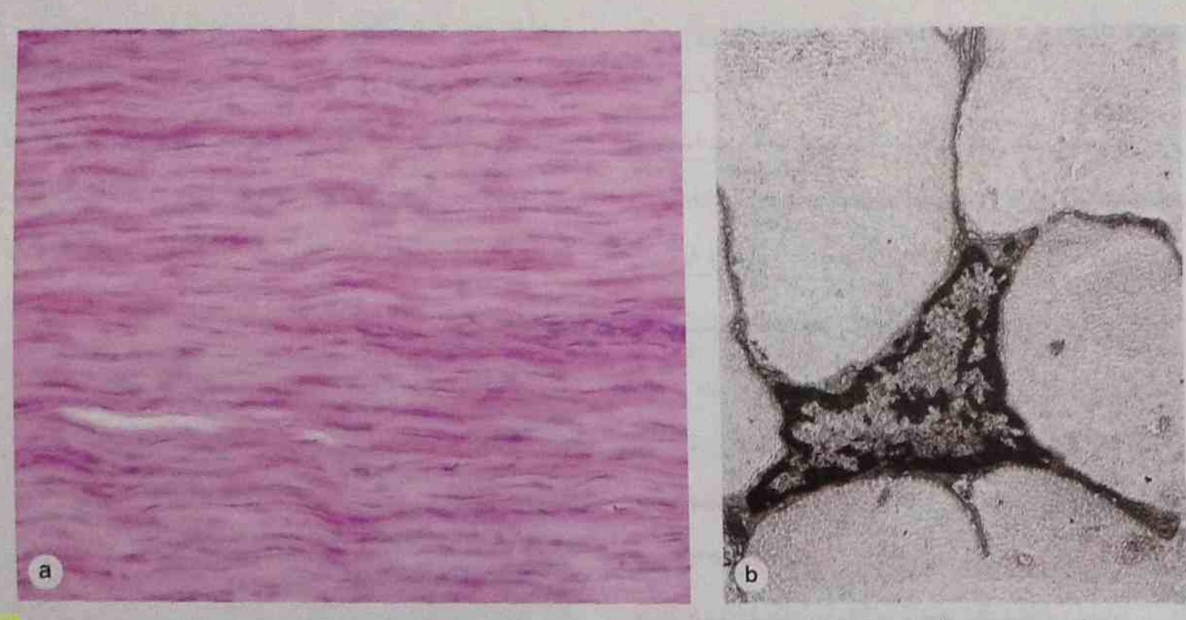
تنتظم حزم الألياف الكولاجينية في **النسيج الضام الكثيف المنتظم** Regular dense connective tissue باتجاه محدد إذ تصطف الألياف الكولاجينية باتجاه خطي مواز لاتجاه الأرومات الليفية استجابة للإجهادات الطويلة الممارسة عليها بنفس الاتجاه. يمنح هذا الانتظام مقاومة كبيرة ضد قوى الاحتكاك (الشكل 5-22a).



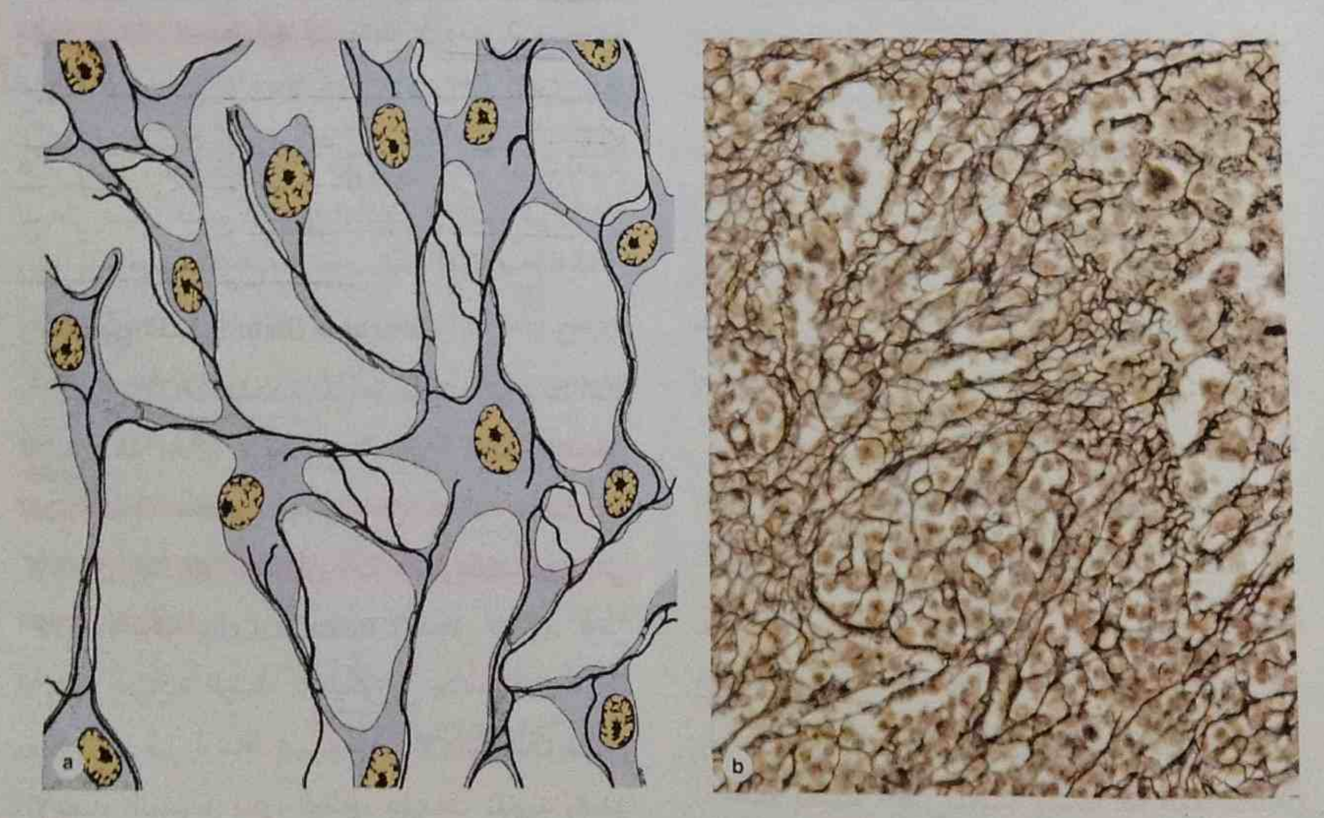
الشكل 5-21: النسيج الضام الرخو والكثيف غير المنتظم. يُظهر الشكل ثلاثة أمثلة للنسيج الضام الرخو (أو الفجوي) والضام الكثيف غير المنتظم. يحتوي النسيج الضام الرخو (L) المجاور للظهارة في الأشكال المبنية هنا على مادة أساسية شاحبة فيها ألياف كولاجينة دقيقة. يتوضع النسيج الضام الكثيف غير المنتظم (D) أسفل طبقة النسيج الضام الرخو الرقيقة ويتميز بغزارته بحزم كبيرة من ألياف كولاجينية. **(a)** صورة مجهرية لغدة الثدي تظهر قناة في أعلى الصورة، لاحظ كريات بيضاء مبعثرة في النسيج الضام الكثيف غيرالمنتظم وفراغات غير منتظمة تمثل وعائين لمفاويين (اليسار) تكبير 100، صبغة (H&E). **(b)**. مقطع في الجلد ملون بصبغة ثلاثي الكروم، لاحظ تلون الكولاجين باللون الأزرق، تكبير 100، صبغة ثلاثي الكروم لمالوري. **(c)**. نسيج ضام رخو وكثيف غير منتظم في المريء تحت الظهارة الحرشفية المطبقة تكبير 100 صبغة H&E. **(d)** بتكبير أعلى، تبدو المادة الأساسية واضحة (GS) حول الأوعية الدموية الصغيرة (V) والحزم الكولاجينية (C) تكبير 200 صبغة H&E. **(e)**. نسيج ضام كثيف غير منتظم (D) في المحفظة المحيطة بالخصية وأيضاً في المحافظ المماثلة حول العديد من الأعضاء والغدد الكبيرة، تُغطى محفظة الخصية بخلايا ظهارية متوسطية مصلية (S) تنتج مادة مزلقة غنية بالهيالورونات حول الخصية تكبير 200 صبغة H&E.

تعد الأوتار والأربطة من أكثر الأمثلة على النسيج الضام الكثيف المنتظم. تقوم هذه البنـــى الأسطوانية المتطاولة بتثبيت مكونات الجهاز العضلي مع الهيكلي، وبفضل غزارتها بالألياف الكولاجينية تبدو الأوتار والأربطة بيضاء اللون وغير قابلة للتمدد. تحتوي الأوتار على حزم من ألياف كولاجينية متراصة جداً موازية لبعضها ومفصولة عن بعضها بكميات قليلة من المادة الأساسية (الشكل 5-22a). تحتوي الخلايا الليفية الموجودة في الوتر على نواة متطاولة موازية للألياف الكولاجينية وطيات هيولية معدودة تغلف أجزاء من الحزم الكولاجينية (الشكل 5-22b). نادراً ما تظهر هيولى هذه الخلايا بصبغة H&E ليس فقط كونها متناثرة ولكن بسبب تلونها بنفس اللون الذي تتلون فيه الألياف. تحتوي بعض الأربطة كالأربطة الصفراء للعمود الفقري على حزم غزيرة متوازية من ألياف مرنة.

يختلف حجم الحزم الكولاجينية في الأوتار وتُغلف بكمية قليلة من نسيج ضام رخو فيه أوعية دموية وأعصاب. عموماً الأوتار فقيرة التروية الدموية وعملية ترميم الأوتار المتضررة بطيئة جداً. يحيط بالوتر من الخارج **غمد** من نسيج ضام كثيف غير منتظم. يتركب الغمد في بعض الأوتار من طبقتـــين كلاهما مبطن بخلايا مسطحة ذات أصل متوسطي

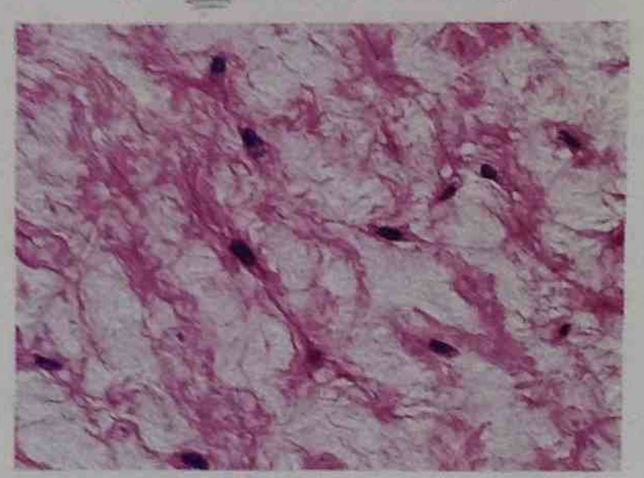


الشكل 5-22: النسيج الضام الكثيف المنتظم. صورة لمقطع طولي لنسيج ضام كثيف منتظم في وتر. لاحظ امتلاء الفراغات بين نوى الخلايا الليفية المتطاولة بحزم من ألياف كولاجينية طولية متوازية، تكبير 100، صبغة الهيماتوكسلين أيوزين. (**b**).صورة بالمجهر الالكتروني لمقطع عرضي في وتر يظهر خلية ليفية. لاحظ احتواء الهيولى المتفرعة على عدة استطالات هيولية ممتدة بين الألياف الكولاجينية المجاورة. تكبير 25,000.



الشكل 5-23: النسيج الشبكي. رسم تخطيطي يوضح فقط أليافاً وخلايا شبكية مرتبطة بها (الخلايا الحرة العابرة غير موضحة في هذا الرسم التخطيطي). الألياف الشبكية هي كولاجين نمط III تنتجها الخلايا الشبكية. تُغلف الألياف الشبكية بالخلايا الشبكية مشكلةً شبكة منتظمة يعبر من خلالها باستمرار السائل الخلالي أو اللمف والخلايا الجوالة (**b**).يوضح عقدة لمفاوية ملونة بالفضة. تبدو الألياف الشبكية بشكل خطوط سوداء غير منتظمة. تبدو الخلايا الشبكية شديدة التلون وداكنة. إن معظم الخلايا الصغيرة شاحبة التلون في هذا المقطع هي خلايا لمفاوية عابرة للعقد اللمفاوية، تكبير 200، صبغة الفضة.

تدعى الخلايا الزليلية Synovial cells. تلتصق إحدى الطبقتين مع الوتر بينما تحد الطبقة الأخرى البنـى المجاورة. يحتوي الفراغ بين البطانتين على سائل لزج (شبيه بالسائل الموجود في المفاصل الزلالية) يتركب من ماء وبروتينات وهيالورونات وغليكوزأمينوغليكانات. يعمل السائل الزليلي كمزلق يسمح بحركات انزلاقية سهلة للوتر ضمن غمده.



الشكل 5-24: النسيج المخاطي. مقطع في حبل سري يوضح (أرومات ليفية كبيرة) محاطة بكمية كبيرة جداً من مطرق خارج خلوي رخو يحتوي بشكل أساسي على مادة أساسية غنية جداً بحمض الهيالورونيك وحزم صغيرة من الكولاجين. يشبه النسيج الضام المخاطي نسيجياً النسيج المتوسطي الجنينـي في العديد من الخواص ونادراً ما يوجد في الأعضاء عند البالغين. تكبير 200، صبغة H&E.

النسيج الشبكي Reticular tissue

تشكل الألياف الشبكية بمفردها شبكة دقيقة ذات أبعاد ثلاثية تدعم الخلايا في النسيج الشبكي. النسيج الشبكي نسيج ضام متخصص يتكون من ألياف شبكية من كولاجين نمط III تنتجه أرومات ليفية متخصصة تدعى الخلايا الشبكية Reticular Cells (الشكل 5-23). تؤمن الألياف الشبكية المرتبطة بالغليكوزيل بشدة تأمين شبكة معمارية لتشكيل أوساط مجهرية نوعية للأعضاء المكونة للدم والأعضاء اللمفاوية (نقي العظام، عقيدات لمفاوية والعقد اللمفاوية والطحال). تنتشر الخلايا الشبكية على طول هيكل الشبكة وتغطي جزئياً باستطالاتها الهيولية الألياف الشبكية والمادة الأساسية. تشكل الشبكة المبطنة بخلايا شبكية بنية شبه اسفنجية (الشكل 5-12) تتحرك ضمنها الخلايا والسوائل بشكل حر.

إضافة إلى الخلايا الشبكية، تنتشر خلايا منظومة الوحيدات البلعمية بشكل منتظم على طول الترابيق وتراقب هذه الخلايا الجريان البطيء للمواد في فراغات أشباه الجيوب الدموية وتزيلها بالبلعمة.

النسيج المخاطي Mucus Tissue

يوجد بشكل أساسي في الحبل السري والأنسجة الجنينية، ويتميز بغزارة المادة الأساسية المكونة بشكل رئيس من حمض الهيالورونيك الذي يجعل النسيج شبه هلامي يحتوي على القليل من الألياف الكولاجينية وأرومات ليفية متناثرة (الشكل 5-24). يعد النسيج المخاطي المكون الأساسي للحبل السري حيث يطلق عليه هلام وارطون Warton's Jelly. يوجد نسيج ضام مشابه لهذا النسيج في التجويف اللبـي للأسنان الفتية.

6 النسيج الشحمي Adipose Tissue

النسيج الشحمي الأبيض
- تخزين وتحرير الدهون
- التكوُّن النسيجي للنسيج الشحمي الأبيض

النسيج الشحمي البني
- وظيفة الخلايا الشحمية البنية
- التكوُّن النسيجي للنسيج الشحمي البني

النسيج الشحمي (الدهنـــي) نوع خاص من النسيج الضام تغلب فيه **الخلايا الشحمية** Adipocytes. توجد هذه الخلايا بشكل مفرد ضمن النسيج الضام الرخو أو الضام غير المنتظم أو على شكل تجمعات كبيرة تشكل المكون الرئيس للنسيج الشحمي الذي يوجد في العديد من مناطق الجسم. يشكل النسيج الشحمي 15-20% من وزن الرجل و20-25% من وزن المرأة. سابقاً كان يعتقد أن النسيج الشحمي كتلة خاملة تختزن الطاقة على شكل شحم ولكن تبين في الوقت الحالي أن الخلايا الشحمية هي المنظمات الأساسية لاستقلاب الطاقة في الجسم. تعد الخلايا الشحمية من أكثر خلايا النسيج الضام دراسة في الوقت الحالي نظراً لزيادة وباء السمنة بشكل واسع في العالم والمشاكل المرافقة للسمنة بما فيها السكري وأمراض القلب.

النسيج الشحمي أكبر مخزن للطاقة في الجسم يختزنها على شكل "غليسيريدات ثلاثية" أي شحوم متعادلة. تختزن أعضاء أخرى في الجسم كالكبد والعضلات الطاقة على شكل غليكوجين. من ناحية أخرى، نظراً لمحدودية التزود بالغليكوجين والطلب العالي على السعرات الحرارية بين وجبات الطعام يعد النسيج الشحمي مخزناً نسيجياً للطاقة ذا مردود عالٍ ولكون الغليسيريدات الثلاثية ذات كثافة منخفضة أكثر من الغليكوجين وسعراتها الحرارية عالية (9.3 كيلوكالوري/غ مقابل 4.1 كيلوكالوري/غ للغليكوجين). إن النسيج الشحمي في حالة تبدل مستمرة وذا حساسية شديدة للمنبهات العصبية والهرمونية. تفرز الخلايا الشحمية هرمونات وعدداً من العوامل الهامة لذا فقد بات معروفاً أن النسيج الشحمي عضو صماوي وإشاري. يساهم النسيج الشحمي بخواصه الفيزيائية بعزل الجسم حرارياً نظراً لكونه ناقلاً رديئاً للحرارة ويحافظ أيضاً على توضع الأعضاء في أماكنها لكونه يملأ الفراغات بين أنسجة الجسم. تمنح طبقات النسيج الشحمي تحت الجلد شكلاً محدداً لسطح الجسم بينما تعمل الترسبات الشحمية في راحة اليد وأخمص القدم كوسائد ماصة للصدمات.

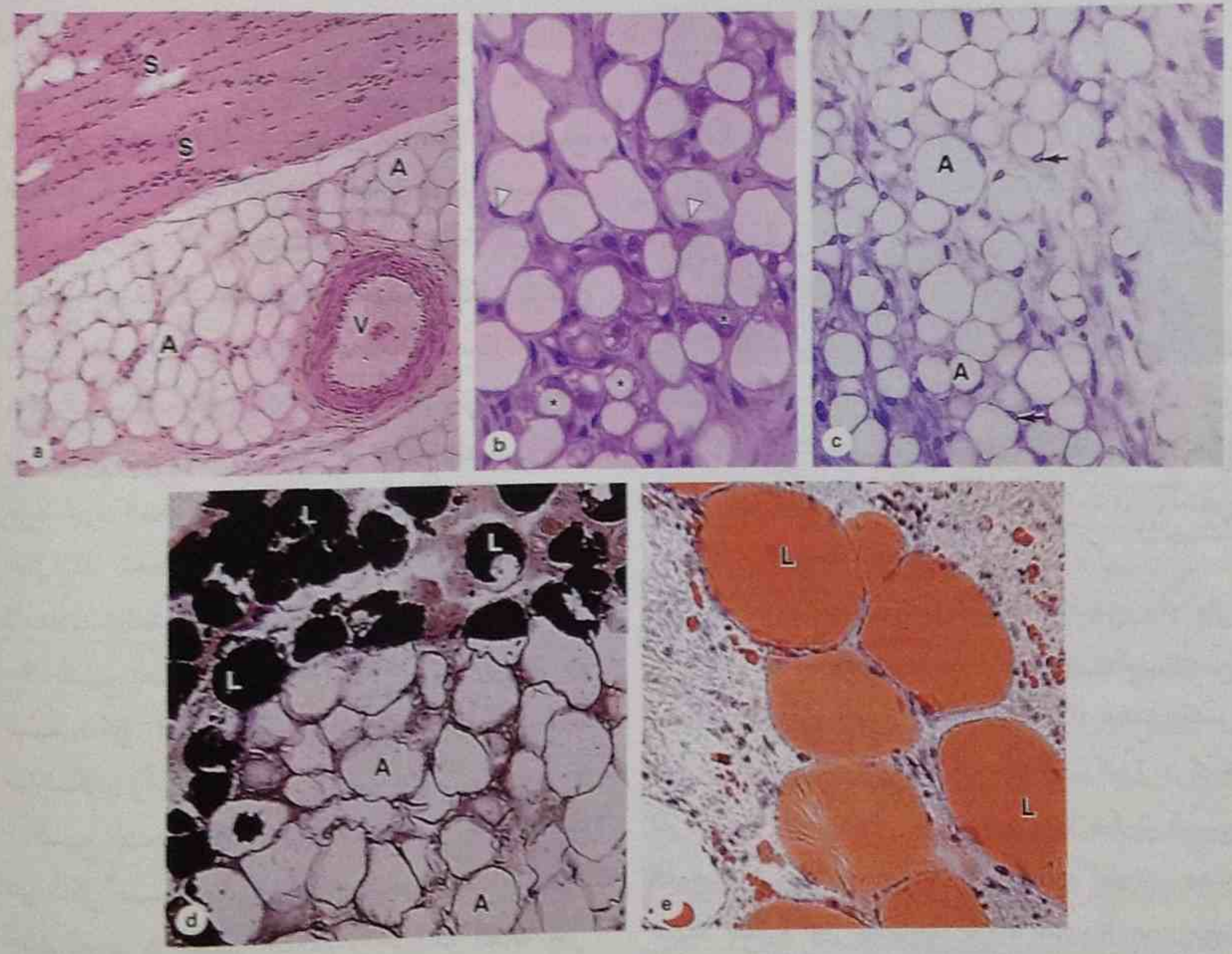
يوجد نوعان مختلفان من النسيج الشحمي بناءً على التوضع والبنية واللون والصفات الإمراضية. يتكون النسيج الشحمي الأبيض، النوع الشائع، من خلايا عندما يكتمل تطورها تحتوي هيولها على قطرة دهنية كبيرة مركزية التوضع من شحم أبيض - مصفر، بينما يتكون النسيج الشحمي البنـــي من خلايا تحتوي على قطيرات دهنية عديدة متناثرة بين متقدرات غزيرة مسؤولة عن إعطاء الخلايا شكلاً أكثر دكونةً. كلا نوعي النسيج الدهنـــي غنـــي بالأوعية الدموية.

النسيج الشحمي الأبيض
White Adipose Tissue

نسيج متخصص بتخزين الطاقة لفترات طويلة، يحتوي على خلايا شحمية لها شكل كروي عندما تكون مفردة ومتعددة السطوح عندما تكون متراصة بشدة. تتميز بكبـــر

حجمها إذ يتراوح قطرها 50-150 ميكرون. تحتوي على قطرة شحمية ضخمة تشغل 85% من وزن الخلية. تدعى الخلايا الشحمية **خلايا وحيدة المسكن** Unilocular cells نظراً لتوضع الغليسيريدات الثلاثية في مكان واحد. تبدو الخلايا كحلقة رقيقة من الهيولى تحيط بفجوة فارغة نتيجة ذوبان الشحم في أثناء التحضير النسيجي الروتيني بالكحول والزايلول وتسمى أحياناً **الخلية الختمية** Signet-ring cell. نوى الخلايا الشحمية مسطحة ومحيطية التوضع بسبب وجود قطيرة دهن كبيرة (الشكل 6-1). قد يتمزق ويترهل الإطار الهيولي مؤدياً إلى تشوه البنية النسيجية بعد زوال أو ذوبان الغليسيريدات المختزنة.

تحاط النوى بجزء هيولي سميك يحتوي جهاز غولجي ومتقدرات وشبكة هيولية خشنة قليلة التطور وجسيمات ريبية حرة. يحتـوي إطار الهيولى المحيط بقطيرة الشحم على



الشكل 6-1: النسيج الشحمي الأبيض. يوجد النسيج الدهنـي الأبيض أو وحيدة المسكن في مقاطع العديد من أعضاء الجسم. **(a)** صورة مجهرية لخلايا شحمية (A) في النسيج الضام المرافق لوعاء دموي (V) في عضلة مخططة (S). تبدو الخلايا الدهنية كبيرة جداً والعديد منها دون نوى وفارغة نظراً لانحلال الشحم في التحضير النسيجي. تكبير 100، صبغة (H&E). **(b)** عينة من حيوان ثدي يافع، إن الخلايا الدهنية المشار إليها (*) ليست وحيدة المسكن، تحتوي هيولها على العديد من القطيرات الدهنية الصغيرة مما يدل على أن تمايزها لم يكتمل بعد. لاحظ نوى خلايا وحيدة المسكن (رؤوس الأسهم). تكبير 200، صبغة PT. **(c)** لاحظ الهيولى في الخلية الشحمية (A) على شكل إطار أو حلقة ونادراً ما تشاهد القطيرات الدهنية. تشير الأسهم إلى نوى الخلايا الدهنية. تكبير 200، صبغة الآزورين. **(d)** نسيج دهنـي مثبت برابع أوكسيد الأوسميوم الذي يحافظ على الشحم (L) ويلونه بالأسود. تحتفظ العديد من الخلايا الشحمية (A) في أثناء التحضير على جزء قليل من القطيرات الدهنية. تكبير 440، صبغة رابع أوكسيد الأوسميوم. **(e)** طريقة أخرى لدراسة خلايا دهنية سليمة في نسيج شحمي أبيض من خلال تحضير مقاطع مجمدة واستخدام المقطاع الثلجي وتلوينها بصبغات منحلة بالشحم مثل الزيت الأحمر O، لاحظ امتلاء الخلايا بالشحم (L). تكبير 350، صبغة الزيت الأحمر O.

صهاريج من الشبكة الهيولية الملساء والعديد من الحويصلات الاحتسائية. تشير الدراسات بالمجهر الالكترونـــي النافذ بوجود قطيرات شحمية صغيرة جداً بالإضافة إلى قطيرة الدهن الكبيرة والوحيدة التـــي تشاهد بالمجهر الضوئي؛ تبدو هذه قطيرات غير محاطة بغشاء ولكن تظهر في محيطها خيوط الفيمنتين vimentin المتوسطة. تحاط كل خلية دهنية بصفيحة خارجية أو قاعدية رقيقة.

النسيج الشحمي الأبيض مقسم إلى فصوص غير كاملة بوساطة حواجز من نسيج ضام غنـــي بشبكة من الأوعية الدموية والأعصاب. تشغل البلاعم والأرومات الليفية والخلايا الأخرى ما يقارب نصف عدد الخلايا الموجودة في النسيج الشحمي. تُشكل الألياف الشبكية شبكة دقيقة محبوكة لدعم الخلايا الشحمية وربطها مع بعضها. على الرغم من عدم ظهور الأوعية الدموية بشكل دائم في المقاطع النسجية إلا أن النسيج الشحمي غنـــي جداً بالأوعية الدموية.

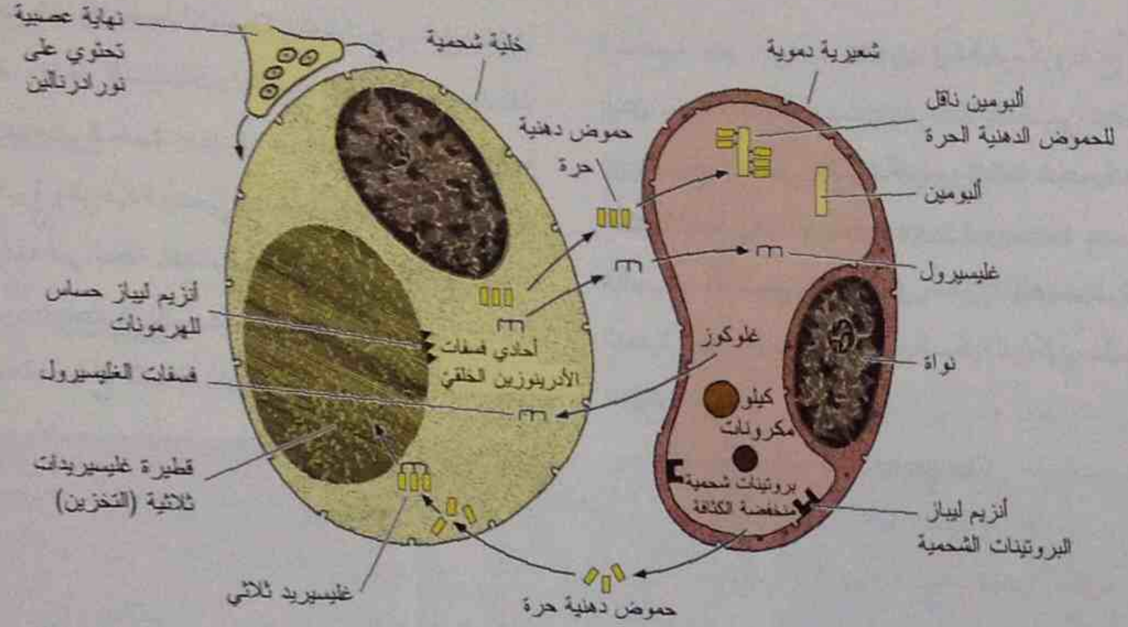
يعتمد لون النسيج الشحمي الأبيض الطازج على نوعية الغذاء المتناول ويترواح بين اللون الأبيض إلى الأصفر. تحتوي قطيرات الشحم بشكل أساسي على أشباه كاروتينية منحلة. في البالغين معظم النسيج الشحمي من النوع الأبيض الذي ينتشر في جميع أرجاء الجسم ويختلف توزعه وكثافته حسب العمر والجنس.

في حديثي الولادة، سماكة النسيج الشحمي منتظمة في كل أنحاء الجسم ومع نضوج الطفل يختفي في بعض المناطق ويزداد في مناطق أخرى. تشرف الهرمونات الجنسية جزئياً على توزع النسيج الشحمي في الجسم وعلى الترسب الشحمي في الصدر والأفخاذ.

تخزين وتحرير الدهون
Storage and Mobilization of Lipids

النسيج الشحمي الأبيض مستودع كبير للطاقة في الجسم. تُختزن الشحوم في الخلايا الشحمية على شكل غليسيريدات ثلاثية كأسترات أحماض دهنية وغليسرول. يعود مصدر الغليسيريدات الثلاثية المختزنة في الخلايا إلى: الغذاء المتناول حيث تصل الغليسيريدات الثلاثية إلى الخلايا الشحمية عبر الدورة الدموية [ككيلومكرونات] والكبد الذي يقوم بتصنيع الغليسريدات الثلاثية التـــي تنتقل بعدها إلى النسيج الشحمي على شكل **بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً** Very Low Density Lipoproteins VLDL، والتصنيع الموضعي (المحلي) في الخلايا الشحمية للأحماض الدهنية الحرة والغليسرول من السكر لتشكيل غليسيريدات ثلاثية.

الكيلومكرونات Chylomicrons جزيئات بقطر 3 ميكرون تتشكل في الخلايا الظهارية للأمعاء وتنقل إلى اللمف المساريقي والدم. الكيلومكرونات مكونة من لب مركزي يحتوي بشكل أساسي على غليسريدات ثلاثية وكميات قليلة من استيرات الكوليسترول محاطة بطبقة ثابتة من أبوليبوبروتين Apolipoprotein وكوليسترول وشحوم فوسفورية. **جزيئات** VLDL أصغر من جزيئات الكيلومكرونات (مساحة أكبر إلى معدل الحجم) وتحتوي في طبقتها السطحية نسبياً على شحوم أكثر. تحتوي **جزيئات** VLDL على أنواع مختلفة من أبوليبوبروتين في السطح ونسبة عالية من استرات الكوليسترول أكثر من الغليسريدات الثلاثية مقارنةً مع ما تحتويه الكيلومكرونات. تتحلمه الكيلومكرونات وVLDL في السطوح اللمعية للشعيرات الدموية في النسيج الشحمي بأنزيم **ليباز البروتينات الشحمية** Lipoprotein Lipase، الذي يُصنع في الخلايا الشحمية والذي ينتقل بعدها إلى غشاء الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية. تدخل الأحماض الدهنية الحرة إلى الخلية الشحمية من خلال النقل الفاعل والانتشار (الشكل 6-2). بالمجهر الإلكترونـــي النافذ تظهر على سطوح الخلايا الشحمية حويصلات احتسائية، يُعتقد عدم مسؤوليتها عن انتقال الأحماض الشحمية الحرة. تتحد الأحماض الشحمية ضمن قطيرات الشحم في الخلية الشحمية مع فوسفات الغليسرول الناتج عن استقلاب السكر مشكلةً جزيئات حرة من الغليسريدات الثلاثية مرة أخرى وتُختزن على شكل قطيرات. تشارك المتقدرات والشبكة الهيولية الملساء بفعالية في امتصاص الشحم وتخزينه.



الشكل 6-2: تخزين وتحرير الدسم من الخلايا الشحمية. يوضح الشكل المراحل الأساسية لعملية تخزين وتحرير الدسم في الخلايا الشحمية. تنقل الغليسيريدات الثلاثية عن طريق اللمف والدم من الأمعاء الدقيقة والكبد على شكل معقدات بروتينية شحمية تعرف بالكيلومكرونات وبروتينات شحمية منخفضة الكثافة (VLDL). تتفكك هذه المعقدات في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية الموجودة في النسيج الشحمي جزئياً بوساطة ليباز البروتينات الشحمية إلى أحماض دهنية حرة وغليسيرول. تنتشر الأحماض الدهنية الحرة من الشعيرات الدموية إلى الخلية الدهنية ليعاد أسترتها إلى غليسرول فوسفات لتشكل غليسيريدات ثلاثية. تُخزن الغليسيريدات الثلاثية الناتجة في قطيرات عند الضرورة. ينبه النورأدرنالين المحرر من النهايات العصبية مجموعة أحادي فوسفات الأدينوزين الدوري (cAMP) الذي بدوره ينشط أنزيم الليباز الحساس للهرمونات لحلمهة الغليسيريدات الثلاثية المختزنة إلى أحماض دهنية وغليسيرول. تنتشر هذه المواد في الشعيرات الدموية حيث ترتبط بالألبومين وتنقل إلى أماكن بعيدة لاستخدامها كمصدر للطاقة.

تستطيع الخلايا الشحمية تصنيع الأحماض الشحمية من السكر، تزداد سرعة هذا التصنيع بالأنسولين الذي يحفز إدخال السكر إلى داخل الخلية الشحمية ويعمل على زيادة تصنيع ليباز البروتينات الشحمية.

من ناحية أخرى، عند حدوث تنبيه عصبـي أو هرمونـي تُحرر الخلايا الشحمية الشحم المختزن والأحماض الشحمية والغليسيرول إلى الدم. يعمل النورأدرينالين المحرر من نهايات الأعصاب الودية ما بعد العقدية الموجودة في النسيج الشحمي على تنشيط أنزيم **الليباز الحساس للهرمونات** Hormone sensitive lipase (سابقاً كان يطلق عليه ليباز الغليسيريدات الثلاثية) الذي يفكك جزيئات الغليسريدات الثلاثية في القطيرات الشحمية المختزنة. تنتشر الأحماض الشحمية الحرة عبر الخلايا الشحمية والخلايا البطانية للشعيرات الدموية وتتحد مع بروتين الألبومين لنقلها إلى أنسجة الجسم، يبقى الغليسرول المنحل بشكل حر ويُمتص بعدها في الكبد. تلعب العديد من الهرمونات دوراً في تنظيم تصنيع الدهن وتحريره من الخلايا الشحمية. فعلى سبيل المثال، يثبط الأنسولين أنزيم الليباز الحساس للهرمونات ويخفض تحرر الأحماض الشحمية المحررة ويحفز الأنزيمات المصنعة للشحم. يساهم هرمون النمو والغلوكاغون في تفكيك الشحوم الثلاثية وتحرير الأحماض الشحمية.

يعمل النسيج الشحمي كعضو صماوي هام وتعد الخلايا الشحمية المصدر الوحيد لببتيد متعدد وزنه الجزيئي 16 كيلو/دالتون يدعى **هرمون الليبتين** Leptin وهو عامل الشبع في الجسم يستهدف خلايا الوطاء وخلايا الأعضاء الأخرى وينظم الشهية في الظروف الطبيعية ويشارك في تنظيم كمية النسيج الدهنـي في الجسم.

على الرغم من تشابه بنية ووظيفية جميع الأنسجة الشحمية البيضاء في الجسم إلا أنها تختلف في تعبّر الجينات بين ترسبات الشحوم الحشوية (في البطن) وترسباته

الموجودة تحت الجلد، لهذه الاختلافات أهمية في معرفة الأخطار الطبية للسمنة Obesity. لقد بات معروفاً أن النسيج الشحمي الحشوي يزيد خطر الإصابة بالسكري والإصابات القلبية الوعائية بينما لا توجد مثل هذه الأخطار عند زيادة النسيج الشحمي تحت الجلدي. إن تحرر منتجات الشحم الحشوي مباشرة إلى الدورة البوابية والكبد يؤثر على العواقب الصحية لهذا النوع من السمنة.

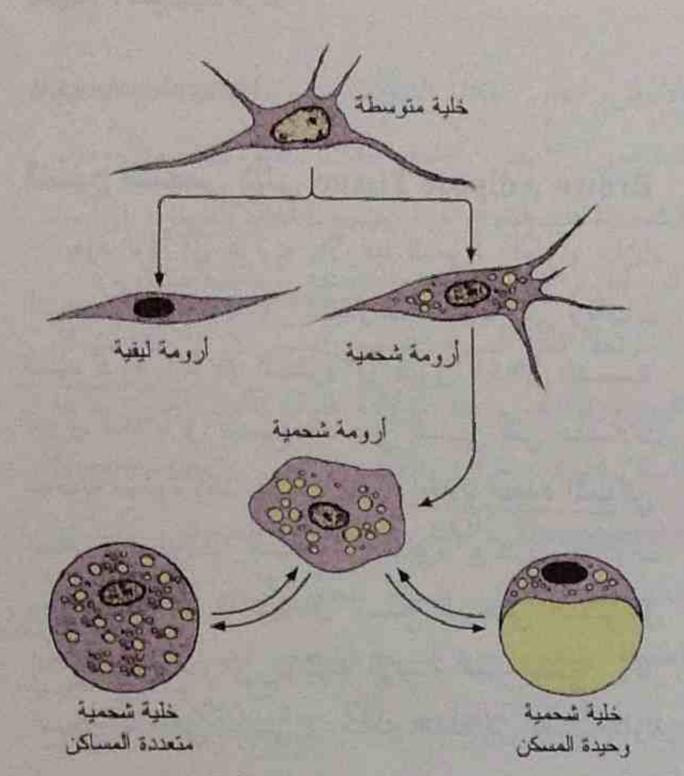
تتحرر الدهون في كل أجزاء الجسم بآلية منظمة استجابةً لمتطلبات الجسم من الطاقة إلا أن النسيج الشحمي في اليدين والقدمين وخلف الحجاج مقاوم لفترات الصوم الطويلة. يفقد النسيج الشحمي الأبيض كل الدهون المختزنة فيه تقريباً بعد فترات صوم طويلة وتصبح الخلايا متعددة السطوح أو مغزلية فيها قطيرات شحمية قليلة جداً.

التَكَوُنُ النسيجي للنسيج الشحمي الأبيض
Histogenesis of White Adipose Tissue

تتمايز الخلايا الشحمية من الخلايا المتوسطية الجنينية كالخلايا المنتجة لألياف النسيج الضام. في البداية يظهر التمايز في البنية الشكلية **للأرومات الشحمية** Lipoblasts. تشبه الأرومات الشحمية في المراحل الأولية الأرومات الليفية إلا أن لها القدرة على تجميع الشحوم في هيولاها. في البداية، تكون التجمعات الشحمية مفصولة عن بعضها بعضاً ولكن تلتحم لتشكل قطرة دهنية مفردة وهي صفة خلايا النسيج أحادي المسكن (الشكل 6-3).

التطبيق الطبي

يفرز النسيج الشحمي الأبيض إضافة إلى هرمون اللبيتين العديد من السيتوكينات والعوامل الأخرى التي تقوم بدور نظير صماوي أو إشارة ذاتية بما فيها سيتوكينات ما قبل التهابية. ما يزال مصدر هذه السيتوكينات غير واضح من الخلايا الشحمية أم من البلاعم والأرومات الليفية. تتميز السمنة بزيادة كمية النسيج الشحمي الأبيض وحالة من الالتهاب المعتدل المزمن. هناك العديد من الدراسات في الوقت الحاضر عن دور السيتوكينات والعوامل الأخرى المفرزة من الشحم الحشوي وعلاقتها بالاضطرابات الالتهابية المرافقة للسمنة كمرض السكري والقلب.



الشكل 6-3: تطور خلايا النسيج الدهني الأبيض والبني. تتمايز الخلايا المتوسطية غير المتمايزة إلى خلايا شحمية سليفة والتي تتحول إلى **أرومات شحمية** لها القدرة على تخزين الدهون وتعطي فيما بعد خلايا شحمية ناضجة ذات حجم كبير مقارنة مع الخلايا الأخرى. تعطي الخلايا المتوسطية العديد من أنواع الخلايا بما فيها الأرومات الليفية. عند تحرر كميات كبيرة من الشحم في الجسم تعود الخلايا وحيدة المسكن الناضجة إلى مرحلة الأرومات الشحمية.

الإنسان هو أحد الثديات القليلة يُولد وفيه مخازن دهنية تبدأ بالتجمع في الأسبوع 30 من الحمل وتتطور عند الولادة في الأحشاء والنسيج تحت الجلدي وبعد الولادة، تتطور خلايا شحمية جديدة حول الأوعية الدموية حيث تكثر الخلايا المتوسطية في هذه الأماكن.

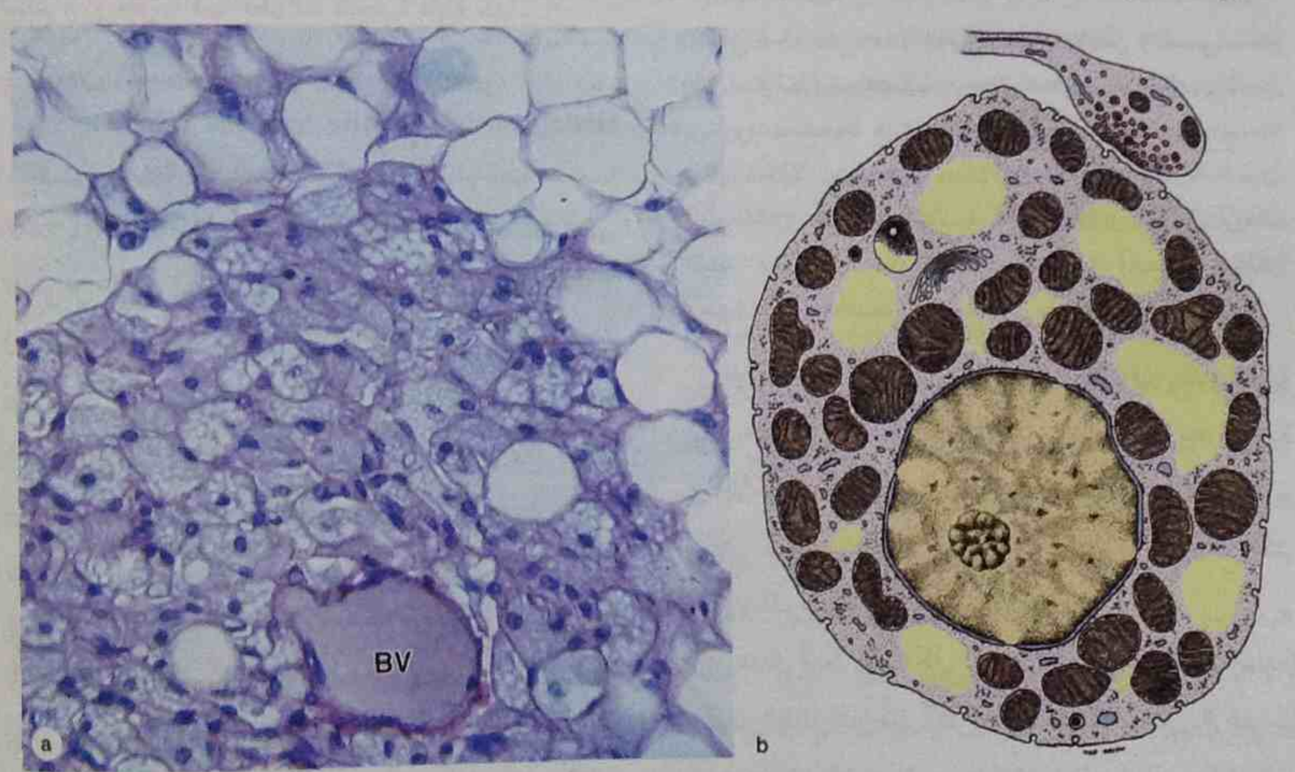
يحدث فرط في تشكل النسيج الشحمي أو السمنة عندما تكون الطاقة الداخلة أكثر من المستهلكة. على الرغم من تمايز الخلايا الشحمية من الخلايا الجذعية المتوسطية طول فترة الحياة إلا أنه يعتقد بأن السمنة في البالغين تشمل زيادة حجم أو تضخم الخلايا الشحمية (**سمنة ضخامية** Hypertrophic obesity). تشمل السمنة في فترة الطفولة عمليتي زيادة حجم الخلايا وتشكل خلايا شحمية جديدة نتيجة تمايز وفرط تنسج سليفة الخلايا الشحمية من الخلايا المتوسطية. في مراحل متأخرة من الحياة قد تؤدي الزيادة المبكرة لعدد الخلايا الشحمية إلى **سمنة فرط تنسج**

.Hyperplasia obesity

النسيج الشحمي البني Brown Adipose Tissue

يعود لونه إلى غزارته بالأوعية الدموية واحتواء خلاياه الشحمية على العديد من المتقدرات (المحتوية على بروتينات السيتوكروم الملونة) المنتشرة في هيولى الخلايا الشحمية. تحتوي الخلايا في النسيج الشحمي البنـــي على مشتملات شحمية صغيرة ولهذا السبب تدعى **الخلايا متعدد المساكن**. تساهم القطيرات الشحمية الصغيرة وكثرة المتقدرات وغزارة الأوعية الدموية في النسيج الشحمي البنـــي في **إنتاج الحرارة** وهي الوظيفة الرئيسة لهذا النسيج. يكثر النسيج الشحمي البنـــي في مناطق محددة من الجسم مقارنة مع النسيج الشحمي الأبيض المنتشر في كل أجزاء الجسم.

تبدو خلايا النسيج الشحمي البنـــي مضلعة وحجمها أصغر مقارنة مع النسيج الشحمي الأبيض وتحتوي هيولاها أعداداً كبيرة من قطيرات شحمية مختلفة الأحجام ونواة كروية مركزية والعديد من المتقدرات الكثيرة ذات الأعراف الطويلة (الشكل 6-4). يشبه النسيج الشحمي البنـــي بنية الغدد الصماء لكون خلاياه تشبه شكلياً انتظام الخلايا الظهارية ويرافقها شعيرات دموية. يقسم النسيج الشحمي البنـــي إلى فصوص بوساطة حواجز من نسيج ضام أكثر وضوحاً مما هو عليه الحال في النسيج الشحمي الأبيض وتتعصب خلاياه بشكل مباشر بألياف عصبية ودية.



الشكل 6-4: النسيج الدهنـــي البنـــي. (**a**) صورة مجهرية تظهر نسيج شحمي بنـــي متاخم لنسيج شحمي أبيض حول وعاء دموي صغير (BV). لاحظ صغر حجم الخلايا ووجود قطيرات دهنية صغيرة ونواة كروية الشكل. عند ذوبان الشحم في الخلايا كما هو مبين هنا نُشاهد العديد من المتقدرات بين فراغات الشحم المتبقية بشكل واضح. تكبير 200، صبغة PT. (**b**) رسم تخطيطي لخلية دهنية متعددة المساكن يوضح العلاقة بين قطيرات شحم متعددة ومتقدرات. يتحرر من النهاية العصبية الودية النورأدرينالين الذي يحفز المتقدرات على إنتاج الحرارة عن طريق نشاط بروتين الثيرموجينين.

وظيفة الخلايا الشحمية البنية Function of Brwon Adipocyte

تتمثل الوظيفة الأساسية للنسيج الشحمي متعدد المساكن بإنتاج الحرارة عن طريق توليد الحرارة دون ارتعاد (دون رِعْدَة) Nonshivering Thermogenesis. تظهر وظيفة النسيج الشحمي البنـــي واضحة في الحيوانات ذات

السبات الشتوي لكثرة انتشاره فيها. سابقاً كان يُطلق على النسيج الشحمي البنـــي غدة سباتية Hibernating gland.

بعد انتهاء فترة السبات الشتوي في الحيوانات ذات السبات الشتوي أو في حديثي الولادة عند الثديات (بما فيها الإنسان) المعرضين لوسط أبرد من رحم الأم يتحرر النورأدرينالين من النهايات العصبية الودية في النسيج الشحمي البنـــي ويُنشط أنزيم الليباز الحساس للهرمونات في الخلايا الشحمية مؤدياً إلى تفعيل حلمهة الغليسريدات الثلاثية إلى أحماض دهنية وغليسيرول. خلافاً لما يجري في النسيج الشحمي الأبيض، تُستقلب الحموض الدسمة الحرة في الخلايا الشحمية متعددة المساكن بسرعة ويترافق ذلك باستهلاك الأوكسجين وارتفاع حرارة النسيج وتسخين الدم الجاري من خلاله. يزداد إنتاج الحرارة في الخلايا بسبب احتواء الغشاء الداخلي للمتقدرات على بروتين غشائي يدعى **الثيرموجينين** Thermogenin **أو** يدعى **بروتين غير مرتبط** (Uncoupled protein-1) ويعد واسم Marker فريد من نوعه للنسيج الشحمي البنـــي. يسمح هذا البروتين بجريان البروتونات المهاجرة إلى الفراغ بين الغشائي في المتقدرات بشكل عكسي دون مرورها من خلال منظومة أنزيم ATP سينثيتاز في الوحدة الكروية في المتقدرات. لا تُستخدم الطاقة المتولدة عن جريان البروتونات لإنتاج ATP ولكن تتبدد كحرارة. يجري الدم الساخن في جسم الحيوانات السباتية ويقوم بتوزيع الحرارة وحمل الحموض الدسمة غير المستقبلة لاستخدامها في أعضاء الجسم الأخرى.

التكَوُّنُ النسيجي للنسيج الشحمي البني
Histogenesis of Brown Adipose Tissue

في أثناء التطور الجنينـــي، يتطور النسيج الشحمي البنـــي مـــن الخلايا المتوسطية الجنينية قبل النسيج الشحمي الأبيض. تنتظم الخلايا الشحمية بشكل مختلف عن النسيج الشحمي الأبيض. تشبه الخلايا المتوسطية والأرومات الشحمية المشكلة في هذا النسيج الخلايا الظهارية إلى حد كبير قبل تراكم دهن فيها (لذا يعتقد بأنه غدة صماوية).

ترتبط كمية النسيج الشحمي البنـــي في الإنسان بشكل كبير بوزن الجسم عند الولادة عندما يكون الجسم بحاجة ماسة لتوليد حرارة دون ارتعاد Nonshivering Thermogenesis. يختفي النسيج الشحمي البنـــي (بالضمور) ويستبدل بنسيج شحمي أبيض في أثناء فترة الطفولة. يقتصر وجود النسيج الشحمي البنـــي في البالغين في مناطق متناثرة خاصة حول الكلية والغدد الكظرية والأبهر والمنصف.

يزداد عدد الخلايا الشحمية البنية في أثناء التكيف مع الوسط البارد حيث تظهر خلايا متعددة المساكن على شكل عناقيد في النسيج الشحمي الأبيض. تمثل هذه الخلايا على الأرجح تمايزاً للخلايا الجذعية المتوسطية في النسيج الشحمي الأبيض ولا يحدث تحول مباشر من نسيج دهنـــي إلى آخر. تلعب الأعصاب الذاتية بالإضافة إلى تنشيط إنتاج الحرارة دوراً في تمايز الخلايا الشحمية البنية وتمنع موت الخلايا الناضجة بالاستماتة.

التطبيق الطبي

يتولد عن خلايا النسيج الشحمي وحيدة المسكن أورام حميدة شائعة جداً تدعى بالأورام الشحمية Lipomas أما الأورام الخبيثة فهي نادرة الحدوث عند الإنسان وتسمى الساركوما الشحمية Liposarcomas.

7 الغضروف Cartilage

الغضروف الزجاجي
المطرق
الخلايا الغضروفية
سمحاق الغضروف
الغضروف المرن
الغضروف الليفي
تشكل ونمو وترميم الغضروف

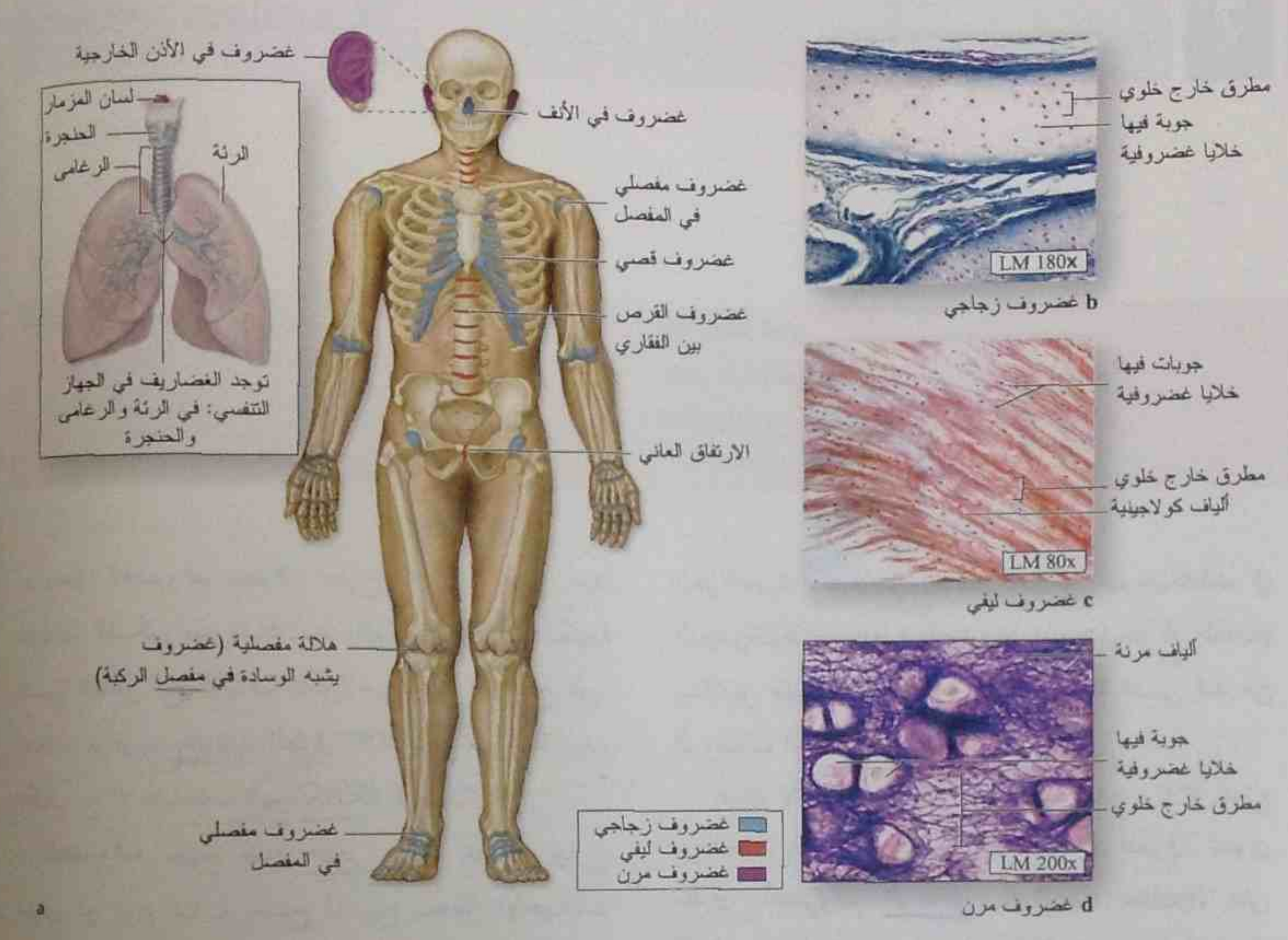
يتميز الغضروف بمطرق خارج خلوي غني جداً بجزيئات الغليكوزأمينوغليكانات والبروتيوغليكانات الكبيرة التي تتفاعل مع الألياف الكولاجينية والمرنة. ينتج عن اختلاف تركيب مكونات المطرق ثلاثة أنواع من الغضاريف تتكيف مع الاحتياجات البيوميكانيكية الموضعية.

الغضروف نسيج ضام خاص يتميز بمطرق خارج خلوي ذو قوام صلب يسمح للنسيج بتحمل الإجهادات الميكانيكية دون حدوث تشوه دائم. يشكل الغضروف في الجهاز التنفسي هيكلاً داعماً للأنسجة الرخوة. نظراً لمرونة ونعومة سطح الغضروف فإنه يؤمن سطحاً ماصاً للصدمات والانزلاق في المفاصل ويسهل حركة العظم. يلعب الغضروف دوراً أساسياً في تطور ونمو العظام الطويلة قبل وبعد الولادة (الفصل 8).

يتكون الغضروف من **خلايا غضروفية** Chondrocytes ومطرق خارج خلوي يتكون من ألياف ومادة أساسية. تقوم الخلايا الغضروفية بتصنيع وإفراز المطرق وتتوضع ضمن المطرق في تجاويف تدعى **جوبات** Lacunae يوجد في مطرق جميع أنواع الغضاريف جزيئات كبيرة تشمل كولاجين وحمض الهيالورونيك وبروتيوغليكانات وكميات قليلة من البروتينات السكرية. نظراً لكون الكولاجين والإيلاستين يتصفان بالليونة يعزى القوام شبه الهلامي الصلب للغضروف إلى الروابط الإلكتروستاتية بين الألياف الكولاجينية والسلاسل الجانبية للغليكوزأمينوغليكانات في البروتيوغليكانات المطرقية وارتباط الماء (المنحل أو المذاب) بسلاسل غليكوزأمينوغليكان سالبة الشحنة التي تمتد من البروتينات اللبية للبروتيوغليكان.

نتيجة لاختلاف المتطلبات الوظيفية يوجد ثلاثة أنواع من الغضاريف تختلف في تركيب مكونات المطرق. يحتوي مطرق **الغضروف الزجاجي** Hyaline Cartilage على كولاجين نمط II وهو النمط الكولاجيني الأساسي في الغضروف (الشكل 7-1). يتميز **الغضروف المرن** Elactic Cartilage بمرونته وقدرته على التمدد وغزارة مطرقه بالألياف المرنة إضافة لاحتوائه على كولاجين نمط II. يوجد **الغضروف الليفي** Fibrocartilage في المناطق التي تخضع لقوى شد في الجسم ويتميز بمطرق يحتوي على شبكة كثيفة من ألياف كولاجينية خشنة نمط I.

يتميز النسيج الغضروفي بأنواعه الثلاثة بخلوه من الأوعية الدموية لذا يحصل على غذائه عن طريق انتشار المواد الغذائية من الشعيرات الدموية في النسيج الضام (سمحاق الغضروف) أو من السائل الزليلي في تجاويف المفصل. في بعض الأماكن، تخترق الغضروف أوعية دموية تغذي أنسجة أخرى إلا أنها لا تزود الغضروف بالمواد الغذائية. تبدي الخلايا الغضروفية نشاطاً استقلابياً منخفضاً كما هو الحال في الأنسجة الخالية من الأوعية الدموية. إضافة لذلك تخلو الغضاريف من الأوعية اللمفاوية والأعصاب.



الشكل 7-1: توزع الغضاريف في البالغين. (**a**) يوجد ثلاثة أنواع من الغضاريف في جسم الإنسان البالغ موزعة في العديد من مناطق الهيكل وخاصة في المفاصل وفي الأماكن التـي تتطلب الدعم المرن كالأضلاع والأذنين والأنف. يظهر الدعم الغضروفي في الأنسجة الأخرى جلياً في كامل الجهاز التنفسي. توضح الصورالمجهرية الصفات الرئيسة للغضروف الزجاجي (**b**) والغضروف الليفي (**c**) والغضروف المرن (**d**).

سمحاق الغضروف (**نسيج ماحول الغضروف**) Perichondrium (الشكل 7-2) غمد من نسيج ضام كثيف يحيط بكامل الغضروف ويشكل حداً فاصلاً بين الغضروف والنسيج الذي يدعمه الغضروف. يوجد في سمحاق الغضروف أوعية دموية تؤمن تغذية الغضروف وأوعية لمفاوية وأعصاب. يخلو الغضروف المفصلي الذي يغطي سطوح العظام في المفاصل المتحركة من سمحاق الغضروف لذا يقوم السائل الزليلي في المفصل بتأمين المواد الغذائية والأوكسجين للغضروف.

الغضروف الزجاجي Hyaline Cartilage

أكثر الغضاريف شيوعاً ودراسة من بين الغضاريف الثلاثة الأخرى. يتميز الغضروف الطازج بلون أبيض مزرق وشفاف. يشكل هيكل الجنين بشكل مؤقت لحين استبداله تدريجياً بعظم.

في الثديات البالغة يتوضع الغضروف الزجاجي في سطوح المفاصل المتحركة وجدران المجاري التنفسية الكبيرة (الأنف والحنجرة والرغامى والقصبات) والنهايات البطنية للأضلاع في أماكن ارتباط الأضلاع بعظم القص والصفيحة المشاشية للعظام حيث يكون مسؤولاً عن نموها الطولي.

المطرق Matrix

يشكل الكولاجين 40% من وزن الغضروف الزجاجي الجاف، منغمس في هلام مائي صلب من البروتيوغليكانات والبروتينات السكرية البنيوية. لا يمكن رؤية الكولاجين في المحضرات النسيجية التقليدية لسببين: الأول يوجد الكولاجين

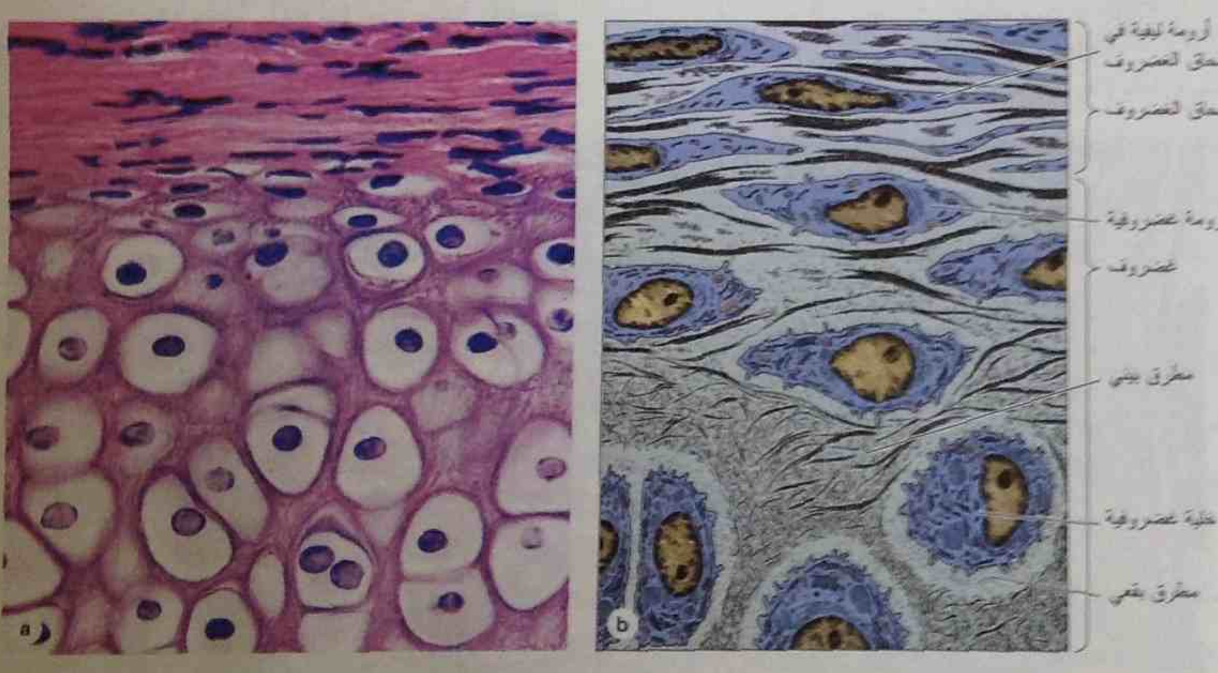
على شكل لييفات لها أبعاد تحت مجهرية، والثاني معامل انكسار اللييفات هي نفسها معامل انكسار المواد المحيطة.

يحتوي الغضروف الزجاجي على كولاجين نمط II بشكل أساسي إلا أنه توجد كميات قليلة من النمط IV و X و XI.

تحتوي بروتيوغليكانات الغضروف على رابع وسادس كبريتات الكندروتين وكيراتين مرتبط بروابط تساهمية بالبروتينات اللبية. ترتبط المئات من هذه البروتيوغليكانات بروابط غير تساهمية بجزيئات حمض الهيارونيك الطويلة بوساطة بروتينات رابطة مشكلةً **تجمعات بروتيوغليكانية** Proteoglycan aggregates كبيرة جداً، كالأغريغان Aggregan الذي يتفاعل مع الكولاجين (الشكل 7-3). تشبه البروتيوغليكانات بنيوياً الفرشاة المستخدمة في تنظيف الزجاجيات حيث يشكل البروتين اللبي ساق الفرشاة وسلاسل الغليكوزأمينوغليكانات (GAG) المتشعبة أشواك الفرشاة.

ترتبط كميات كبيرة من الماء المنحل في المطرق بالغليكوزأمينوغليكانات سالبة الشحنة التي تعمل كماص للصدمة أو كنابض بيوميكانيكي ولهذا أهمية وظيفية كبيرة وخاصة في الغضاريف المفصلية.

يوجد في مطرق الغضروف إضافة إلى الكولاجين نمط II والبروتيوغليكان بروتينات سكرية بنيوية متعددة الالتصاقات تسمى **الكوندرونكتين** Chondronectin، يشبه بروتين فيبرونكتين في النسيج الضام. يرتبط الكوندرونكتين بشكل نوعي بالغليكوزأمينوغليكانات وكولاجين نمط II والأنتيغرينات ويعمل على تثبيت الخلايا الغضروفية في المطرق خارج الخلوي.



الشكل 7-2: الغضروف الزجاجي وسمحاق الغضروف. (a) خلايا غضروفية متوضعة في جوبات مطرقية. عادة ما يسبب التحضير النسيجي انكماش في المطرق مما يؤدي إلى تراجع الخلايا الغضروفية عن المطرق وبالتالي تصبح الخلايا الغضروفية مشوهة. يُوضح الجزء العلوي من الشكل سمحاق أيوزيني التلون وهو مثال للنسيج الضام الكثيف يحتوي بشكل أساسي على كولاجين نمط I. تنتقل بعض الأرومات الليفية المتطاولة في السمحاق بشكل تدريجي إلى الغضروف وتتمايز إلى خلايا غضروفية أكبر حجماً وذات شكل دائري وسطوح غير منتظمة ملامسة للمطرق الذي تفرزه. تكبير 200، صبغة H&E. (b) رسم تخطيطي لمنطقة انتقالية بين سمحاق الغضروف والغضروف الزجاجي. تشغل الخلايا الغضروفية جوباتها بشكل كامل في الغضروف الطازج الحي. يشير وجود مجموعات مكونة من جوبتين أو أربع إلى مجموعات متماثلة التكوين أو نسائل من خلايا غضروفية تنشأ من نفس الخلية. لاحظ اختلاف تلون المطرق والمنطقة حول الجوبة، تدعى هذه المنطقة بالمطرق البقعي (المطرق الحدودي) الذي يفصل الجوبات عن المطرق الخلالي. لاحظ كثرة الكولاجين في أجزاء المطرق الخلالي.

الشكل 7-3: التنظيم الجزيئي للمطرق خارج الخلوي في الغضروف الزجاجي. رسم تخطيطي يوضح معظم الجزيئات الموجودة في مطرق الغضروف الزجاجي. لاحظ التفاعل بين ليفات الكولاجين نمط I والبروتيوغليكانات المرتبطة بحمض الهيالورونيك. تقوم البروتينات الرابطة بربط البروتين اللبـي في البروتيوغليكانات بالجزيئات الخيطية لحمض الهيالورونيك بروابط غير تساهمية. ترتبط سلاسل كبريتات الكندروتين الجانبية في البروتيوغليكانات بروابط إلكتروستاتية مع ليفات الكولاجين مشكلةً مطرقاً ذا روابط تصالبية، لاحظ صورة مكبرة للمنطقة المحددة بخط بيضاوي في الجزء السفلي من الشكل. ينتج عن الخواص الفيزيائية لجزيئات المطرق مادة مميهه مرنة ذات قوة كبيرة. يشكل الماء نحو 75% من الوزن الجاف للغضروف الزجاجي.

حمض الهيالورونيك
ليف كولاجين نمط II
حمض الهيالورونيك
رابطة بروتينية
كبريتات كوندروئيتين
بروتيوغليكان
كولاجين نمط II
لب بروتيني

Approximately 75% of the wet weight of hyaline cartilage is water.



الشكل 7-4: غضروف مرن. صورة مجهرية في لسان المزمار، تبين سمحاق الغضروف (P) على كلا الجانبين. إن حجم وتوزع الخلايا في الغضروف المرن مشابه جداً للغضروف الزجاجي. عند استخدام صبغة خاصة للألياف المرنة يظهر المطرق الغضروفي ممتلئ بألياف مرنة (أسهم) تمنح الغضروف مرونة كبيرة. تكبير 100، صبغة Weigert resorcin fuscin.

عموماً، المطرق الغضروفي أساسي (قعدي) التلون نظراً لاحتواه على تراكيز عالية من الغليكوزأمينوغليكانات المكبرتة. يعود اختلاف تلون المطرق إلى اختلافات في التركيب الجزيئي. تُحاط كل خلية غضروفية مباشرة بمطرق غنـــي بالغليكوزأمينوغليكانات وفقير بالكولاجين يدعى **المطرق البقعيّ (الحدودي)** Territorial matrix عادة ما يتلون بشكل مختلف عن باقي أجزاء المطرق (الشكل 7-2).

الخلايا الغضروفية Chondrocytes

تبدو الخلايا الفتية في أطراف الغضروف الزجاجي إهليلجية الشكل محورها الطولي موازٍ لسطح الغضروف أما في الطبقات العميقة تبدو الخلايا الغضروفية دائرية الشكل على شكل مجموعات تصل إلى ثمانـــي خلايا تنشأ من انقسام فتيلي لخلية غضروفية واحدة، تدعى **تجمعات متماثلة (إسوية) التّكوين** Isogenous aggregates. تقوم الخلايا بتصنيع الكولاجين وجزيئات المطرق الأخرى. فبينما تنتج الخلايا المطرق، تنفصل التجمعات إسوية التكون عن بعضها وتتوضع الخلايا في جوبات منفصلة.

غالباً ما تنكمش الخلايا الغضروفية والمطرق الغضروفي في أثناء التحضيرات النسيجية الروتينية مؤدياً إلى عدم انتظام شكلها وانكماشها عن المطرق. تملأ الخلايا الجوبات بشكل كامل في الأنسجة الغضروفية الطازجة وفي المقاطع النسيجية المحضرة بشكل جيد.

نظراً لخلو الغضروف من الأوعية الدموية فإن الخلايا الغضروفية تتنفس تحت توتر أوكسجينـــي منخفض. تقوم الخلايا في الغضروف الزجاجي باستقلاب السكر من خلال التحلل اللاهوائي للسكر لإنتاج حمض اللبن كمنتج نهائي. تنتشر المواد الغذائية من الدم عبر سمحاق الغضروف لتصل إلى الخلايا العميقة. ينتقل الماء والمواد الذوابة بوساطة فعل الضخ الناجم عن الانضغاط المتقطع للغضروف وزواله. نظراً لمحدودية الانتشار يكون عرض الغضروف محدوداً وعادة ما يوجد الغضروف على شكل صفائح نسيجية رقيقة.

تعتمد وظيفة الخلايا الغضروفية على الهرمونات، يحفز هرمون النمو والثيروكسين والتستوستيرون زيادة تصنيع [غليكوزأمينوغليكانات المكبرتة] بينما يعمل الكروتيزون والهيدروكروتيزون والاستراديول على إبطاء تصنيعها. يعتمد نمو الغضروف بشكل أساسي على هرمون النمو النخامي **السوماتوتروبين** الذي يؤثر بشكل غير مباشر على الخلايا الغضروفية من خلال زيادة إفراز عامل النمو الشبيه بالأنسولين Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)، يدعى أحياناً السوماتوميدين C، من الكبد والذي يؤثر مباشرة على الخلايا الغضروفية مؤدياً إلى نموها.

التطبيق الطبي

ينشأ عن الخلايا الغضروفية أورام حميدة كالورم الغضروفي Chondroma أو خبيثة كالورم الغضروفي الخبيث Chondrosarcoma (غرن غضروفي).

سمحاق الغضروف (ما حول الغضروف) Perichondrium

يغطي كامل الغضروف الزجاجي ما عدا الغضروف المفصلي للمفاصل بطبقة من نسيج ضام كثيف تدعى **سمحاق الغضروف**. يلعب دوراً مهماً في نمو وترميم الغضروف. يتكون بشكل أساسي من ألياف كولاجينية نمط I والعديد من الأرومات الليفية. على الرغم من تشابه الخلايا في الطبقة الداخلية للسمحاق بالأرومات الليفية إلا أنها تعتبر سليفة أرومات الخلايا الغضروفية Chondroblasts والتـــي تتكاثر وتتمايز إلى خلايا غضروفية.

الغضروف المرن Elastic Cartilage

يشبه الغضروف المرن بشكل أساسي الغضروف الزجاجي إلا أنه يتميز بكثرة احتوائه على شبكة دقيقة من ألياف مرنة إضافة لوجود لييفات كولاجينية نمط II (الشكل 7-4). يبدو الغضروف المرن أصفر اللّون نظراً لوجود الإيلاستين في الألياف المرنة.

غالباً ما يتواصل الغضروف المرن بشكل تدريجي مع الغضروف الزجاجي.

يحتوي الغضروف المرن على سمحاق غضروفي. يوجد

الغضروف المرن في صيوان الأذن وجدران مجرى السمع الخارجي ونفير أوستاش ولسان المزمار والغضروف الإسفينـــي في الحنجرة.

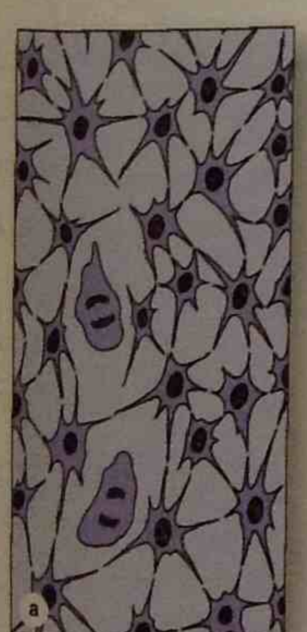
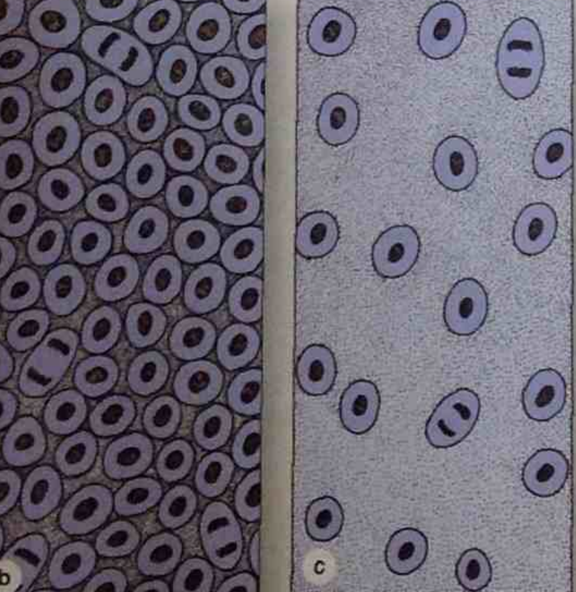
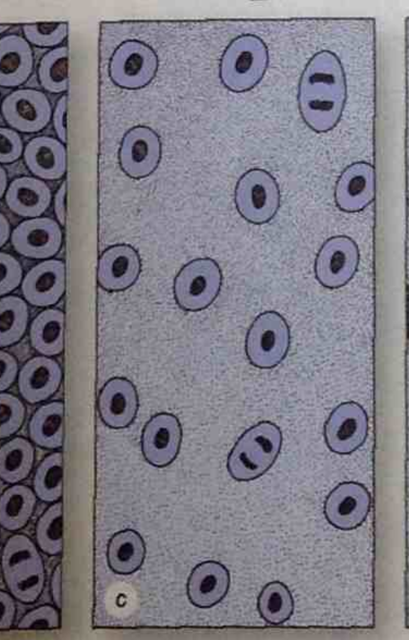
الغضروف الليفي Fibrocartilage

نسيج وسط بين النسيج الضام الكثيف والغضروف الزجاجي. يوجد في الأقراص بين الفقرات ومُرتَكزات أربطة محددة في الجسم وفي الارتفاق العانـــي (الشكل 7-1). يرافق الغضروف الليفي دائماً نسيج ضام كثيف لا يوجد حد فاصل واضح بينهما ولكن يشاهد منطقة تحول تدريجي بينهما.

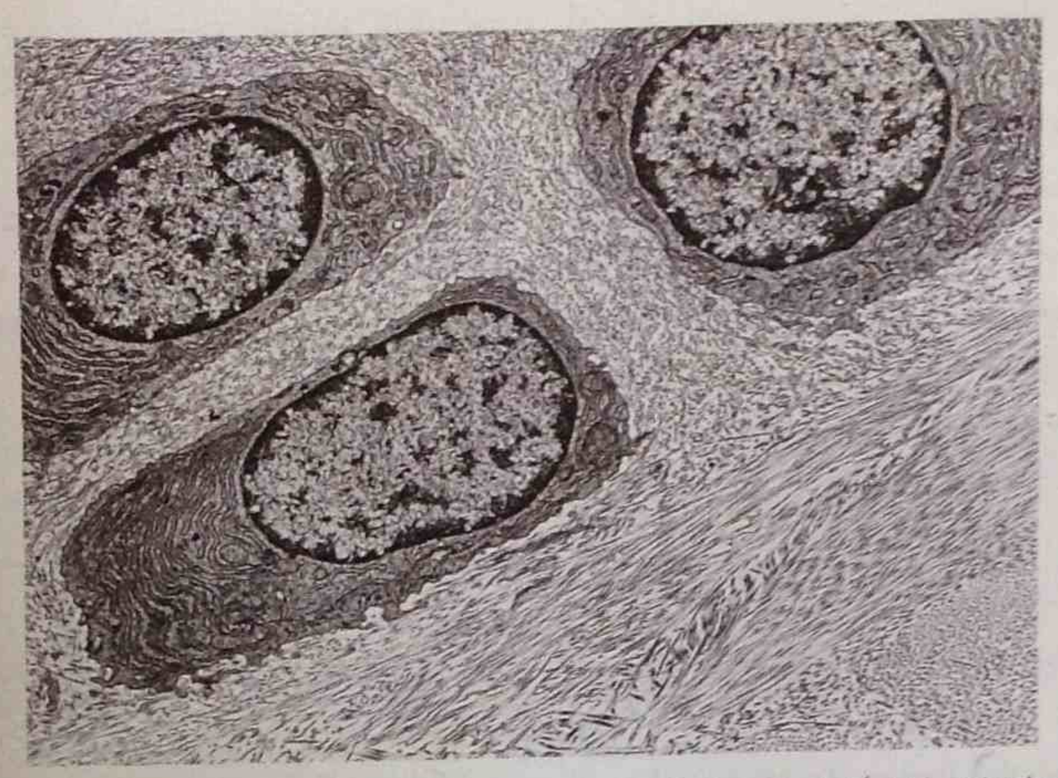




الشكل 7-5: غضروف ليفي. تبدو الخلايا الغضروفية في الغضروف الليفي في صفوف موازية لاتجاه الضغط الكبير الممارس ومفصولة عن بعضها بحزم غير منتظمة من ألياف كولاجين نمط I. لاحظ عدم وجود سمحاق في الغضروف الليفي. (a) صورة مجهرية في الارتفاق العانـــي توضح اختلافات في تلون المطرق نتيجة اختلاف تركيز الكولاجين (C). لاحظ جوبات خلايا غضروفية (أسهم). تكبير 100، صبغة ثلاثي الكروم لماسون. (b) مقطع في قرص بين فقاري، يوضح تجمعات محورية لخلايا غضروفية مفصولة عن بعضها بالكولاجين. غالباً ما يوجد الغضروف في أماكن اندغام الأوتار في الغضروف الزجاجي المشاشي. تكبير 400 صبغة Picrosirius-hematoxylin.

الشكل 7-6: تكَوّن الغضروف. رسم تخطيطي يوضح المراحل الرئيسة لتشكل الغضروف. (a) اللحمة المتوسطية الجنينية نسيج سليف لجميع أنواع الغضروف. (b) ينتج عن تكاثر الخلايا المتوسطية وتمايزها المبكر نسيج فيه تكثفات لخلايا دائرية الشكل تدعى الأرومات الغضروفية (c) تنفصل الأرومات الغضروفية عن بعضها عن طريق إنتاجها لمكونات المطرق المتنوعة التـــي تتضخم (تتوذم) بالماء الذي يشكل نسبة كبيرة من المطرق خارج الخلوي. (d) يؤدي تكاثر خلايا الغضروف إلى تشكل تجمعات إسوية التكون، تحاط كل خلية غضروفية بمطرق حدودي. يتوقف النشاط الانقسامي في الغضروف الناضج وتتباعد الخلايا الغضروفية عن بعضها لإنتاجها للمطرق.



الشكل 7-7: خلايا غضروفية في أثناء نمو الغضروف الليفي. صورة بالمجهر الإلكتروني النافذ في غضروف ليفي لحيوان يافع يبين ثلاث خلايا غضروفية في جوبالها. تشير كثرة الشبكة الهيولية الخشنة في هذه الخلايا إلى نشاطها في إفراز مطرق غني بالكولاجين. لاحظ مقاطع من ألياف كولاجينية دقيقة باتجاهات مختلفة حول الخلايا الغضروفية. تحتوي الخلايا الغضروفية الفتية في الغضروف الزجاجي والمرن على أجهزة غولجي أكثر وضوحاً لكونها تقوم بتصنيع الكثير من البروتيوغليكانات إضافة للكولاجين. تكبير 3750.

يحتوي الغضروف على خلايا غضروفية مفردة أو على شكل تجمعات إسوية التكوين تنتظم بشكل محوري على شكل صفوف طويلة مفصولة بألياف كولاجينية خشنة من النمط I وكمية قليلة من البروتيوغليكانات مقارنة مع بقية أنواع الغضاريف الأخرى (الشكل 7-5). نظراً لغزارته بالألياف الكولاجينية نمط I فإن مطرقه محب للملونات الحمضية.

توجد الألياف الكولاجينية الكثيفة في الغضروف الليفي على شكل حزم غير منتظمة أو متوازية بين تجمعات الخلايا الغضروفية (الشكل 7-5). يعتمد التوجه العام للكولاجين في الغضروف الليفي على الضغوط الممارسة إذ تأخذ الحزم الكولاجينية اتجاهاً موازياً لهذه الضغوط. لا يوجد سمحاق غضروفي واضح في الغضروف الليفي.

تتكون الأقراص بين الفقرية Intervertebral Disks بشكل أساسي من غضروف ليفي. تتوضع بين الفقرات وتتثبت بها بوساطة أربطة. يحتوي كل قرص على مكونين نسيجين رئيسين: **حلقة ليفية** Annulus Fibrous محيطية التوضع غنية بحزم كولاجينية نمط I **ونواة لبية** Nucleus Pulposus مركزية التوضع فيها مطرق شبه هلامي غني بحمض الهيالورونيك. تعمل الأقراص بين الفقرية كوسائد مزلقة وماصة للصدمة تمنع أذية الفقرات المتجاورة من قوى السحج أو الإصدام في أثناء حركة العمود الشوكي.

تشكل ونمو وترميم الغضروف

Cartilage Formation, Growth and Repair

تنشأ الغضاريف من اللحمة المتوسطة الجنينية بآلية تدعى **التكوّن النسيجي للغضروف** (الشكل 7-6). تتمثل أولى مؤشرات تمايز الخلايا المتوسطة بتغير شكلها إلى دائري وانكماش استطالاتها وانقسامها السريع وتشكل تكثفات خلوية. تدعى الخلايا الناتجة عن هذا التمايز المباشر **الأرومات الغضروفية** Chondroblast ذات هيولى محبة للأساس غنية جداً بجسيمات ريبية. بعدها تبدأ عملية تصنيع

وترسب المطرق بين الأرومات الغضروفية لفصلها عن بعضها (الشكل 7-7). يبدأ تمايز الغضروف في أثناء التطور الجنينـــي بشكل أساسي من المركز إلى المحيط لذا تكون الخلايا في المركز ذات خواص قريبة من الخلايا الغضروفية بينما تكون الخلايا المحيطية أرومات غضروفية نموذجية. تتطور الطبقة السطحية من اللحمة المتوسطية إلى سمحاق الغضروف.

يعزى نمو الغضروف إلى عمليتين هما **النمو الخلالي أو البينـــي** Interstitial Growth ناجم عن الانقسام الفتيلي للخلايا الغضروفية الموجودة في النسيج الغضروفي **والنمو التراكمي أو المحيطي** Appositional Growth ينتج عن تمايز خلايا سمحاق غضروف. في كلا العمليتين يساهم تخلق المطرق بشكل كبير في نمو الغضروف. النمو الخلالي أقل العمليتين أهمية بعد الولادة ويحدث خلال المراحل المبكرة من تشكل الغضروف ويؤدي إلى زيادة الكتلة النسيجية للغضروف عن طريق توسع مطرق الغضروف من الداخل. يحدث النمو الخلالي أيضاً في الصفائح المشاشية للعظام الطويلة والغضروف المفصلي وتتجلى أهميته في الصفائح المشاشية في زيادة طول العظام الطويلة. في الغضروف المفصلي، عندما تتخرب الخلايا الغضروفية والمطرق تدريجياً قرب السطح المفصلي يُستبدل الغضروف بالنمو الخلالي نظراً لكون الغضاريف المفصلية لا تحتوي على سمحاق لإضافة خلايا جديدة عن طريق النمـــو المصاقب. في مناطق أخرى من الجسم، النمو الخلالي أقل وضوحاً نتيجة زيادة صلابة المطرق الناجمة عن الروابط التصالبية بين جزيئات المطرق لذا يزداد نمو الغضروف في الحجم فقط بوساطة النمو التراكمي أو المحيطي. تتكاثر الأرومات الغضروفية المتمايزة في الطبقات الداخلية لسمحاق الغضروف وتصبح خلايا غضروفية عندما تحيط نفسها بمطرق غضروفي وتندمج في الغضروف الموجود (الشكل 7-2).

باستثناء الأطفال اليافعين، يتجدّد الغضروف المتضرر ببطء وبشكل غير كامل عن طريق نشاط خلايا سمحاق الغضروف التـــي تغزو المنطقة المتضررة وتقوم بتوليد غضروف جديد. في حالات الإصابة الشديدة وأحياناً في المناطق الصغيرة يشكل سمحاق الغضروف ندبة من نسيج ضام كثيف بدلاً من تشكل غضروف جديد. تعزى صعوبة المقدرة التجددية للغضروف جزئياً إلى خلو الغضروف من الأوعية الدموية.

التطبيق الطبي

الغضروف الزجاجي أكثر عرضة للعمليات التنكسية في سن الشيخوخة مقارنة مع الأنسجة الأخرى. يسبق تكلس المطرق الشائعة في بعض الغضاريف، زيادة في حجم وشكل الخلايا الغضروفية ثم موتها. يكثر التنكس الإسبستي Asbestiform degeneration في الغضاريف المسنة ويعزى إلى تشكل تجمعات موضعية سميكة وغير طبيعية لليفات الكولاجين.

8

العظـــم Bone

خلايا العظم	النسيج العظم الثانوي
بانيات العظم	**تكّون العظم**
الخلايا العظمية	التعظم داخل الغشائي
كاسرة للعظم	التعظم داخل الغضروفي
مطرق العظم	**نمو وإعادة بناء وترميم العظم**
سمحاق العظم الخارجي والداخلي	**الدور الاستقلابي للنسيج العظمي**
أنواع العظم	**المفاصل**
النسيج العظمي الأولي	

النسيج العظمي كمكون رئيس للهيكل العظمي في البالغين يدعم البنى العضلية في الجسم ويحمي الأعضاء الحيوية كالأعضاء الموجودة في التجويف الصدري والقحفي وإيواء نقي العظم المُكون لخلايا الدم. يُعد العظم مخزناً (مستودع) للكالسيوم والشوادر الأخرى التي تحرر أو تختزن بآلية محكمة التنظيم للمحافظة على تراكيز ثابتة من الشوارد في سوائل الجسم.

إضافة إلى ما سبق، تشكل العظام مجموعة من الروافع التي تضاعف القوى المتولدة في أثناء التقلص العضلي وتحويلها إلى حركات جسدية. يمنح النسيج العظمي وظائف استقلابية وميكانيكية للهيكل العظمي.

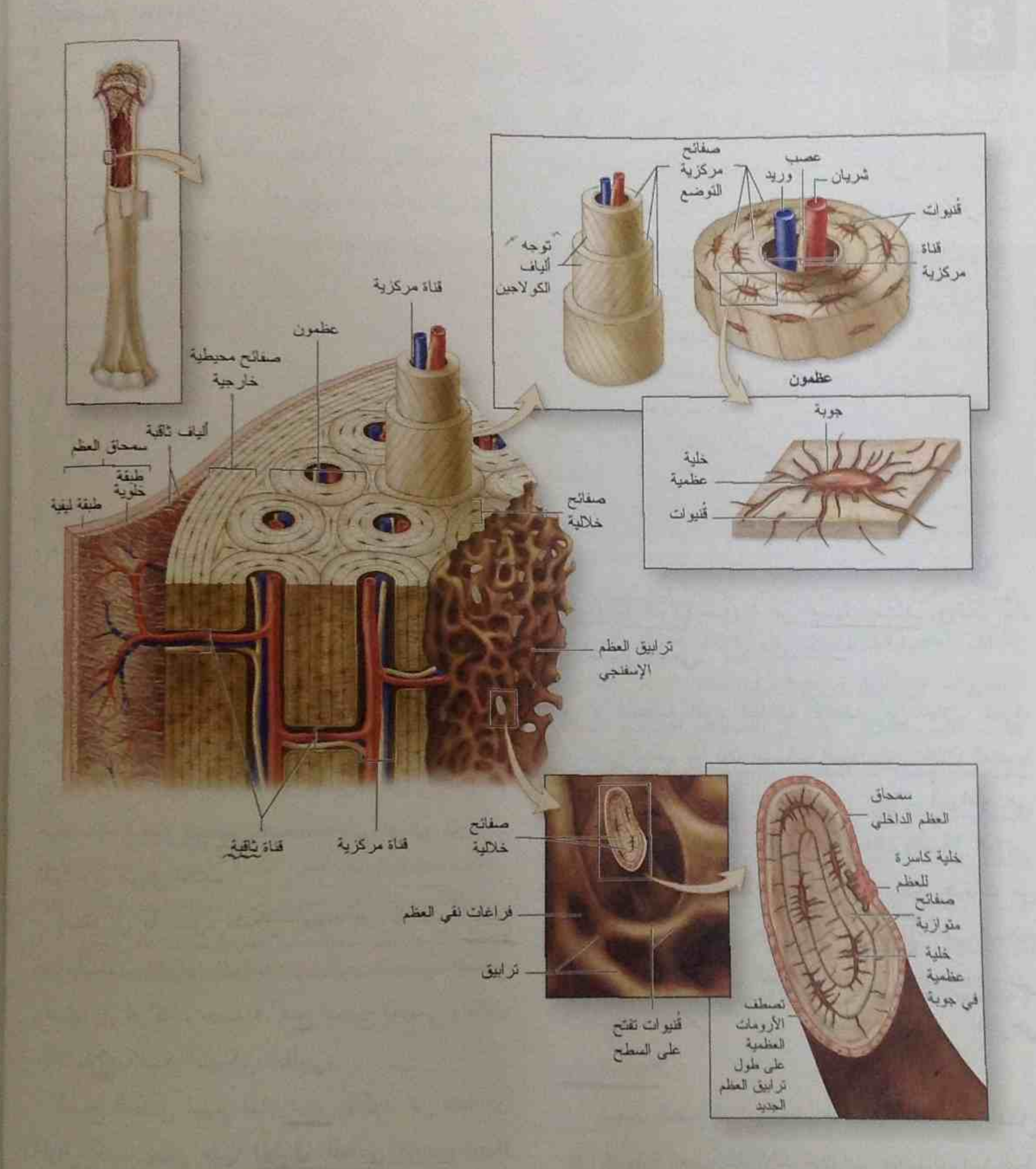
النسيج العظمي نسيج ضام خاص يتكون من مادة بين خلوية متكلسة يطلق عليها **المطرق العظمي** Bone matrix وثلاثة أنواع من الخلايا:

- **خلايا عظمية** Osteocytes توجد في جوبات (حفيرات) بين طبقات (صفائح) المطرق العظمي (الشكل 8-1).
- **بانيات العظم** (أرومات عظمية) Osteoblasts تقوم بتصنيع المكونات العضوية للمطرق
- **كاسرات العظم** Osteoclasts خلايا عملاقة Giant cell متعددة النوى مسؤولة عن عملية ارتشاف وإعادة بناء النسيج العظمي.

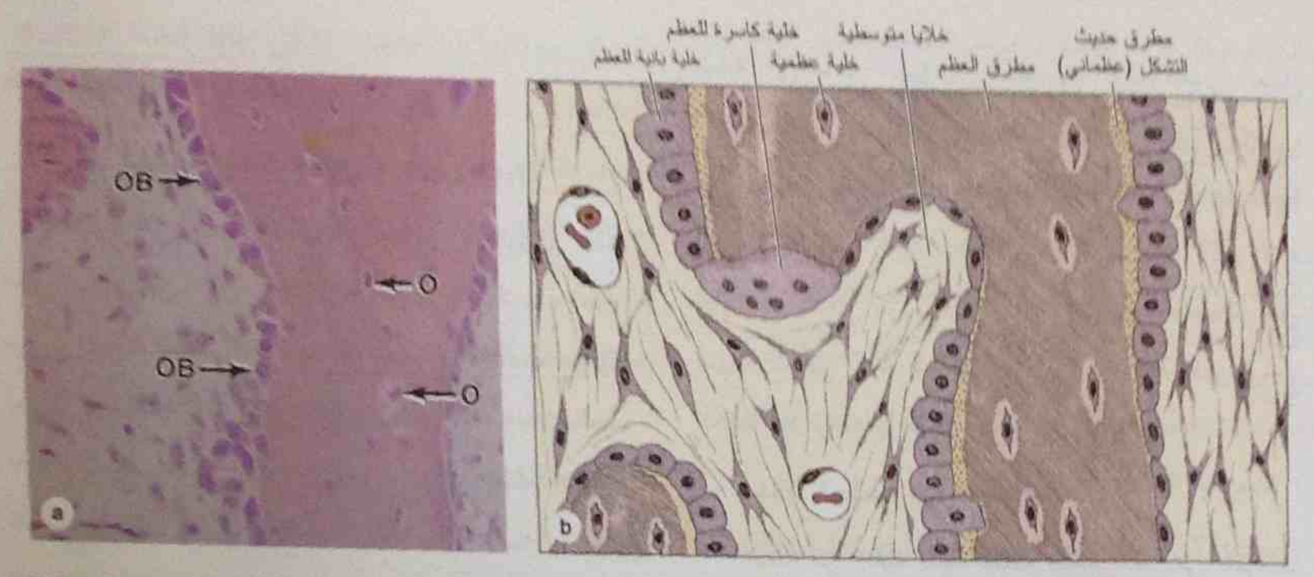
لا تستطيع المواد الغذائية الانتشار من خلال المطرق المتكلس للعظم لذا فإن عمليات التبادل بين الخلايا العظمية والمطرق تعتمد على الاتصال من خلال **قُنيوات** هي فراغات أسطوانية رقيقة تخترق مطرق عظم (الشكل 8-1).

تُغطى سطوح العظام الداخلية والخارجية بطبقات من نسيج ضام يحتوي على خلايا مولدة عظمية - على السطح الداخلي تدعى **سمحاق العظم الداخلي** Endosteum وعلى السطح الخارجي تدعى **سمحاق العظم الخارجي** Periosteum.

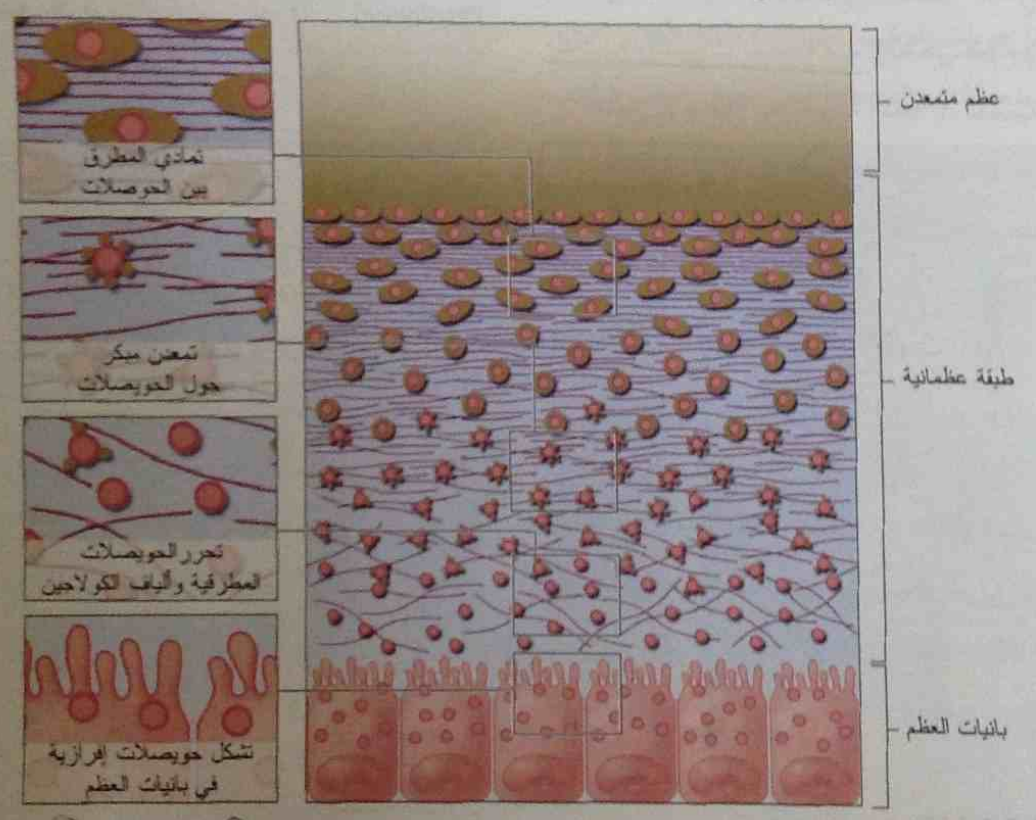
يصعب تقطيع شرائح العظم النسيجية باستخدام المقطاع نظراً لقساوة العظم. لذا لابد خطوات خاصة لدراسة العظم نسيجياً. تعتمد التقنية الشائعة التي تسمح برؤية الخلايا والمطرق العضوي للعظم على إزالة الكلس في العظم بعد تثبيتها بمثبت مناسب. تُنزع المواد المعدنية في العظم بغمر النسيج العظمي بمحلول إيثيلين ثُنائيّ الأمين رباعي حَمْضُ الأسيتيك (EDTA) وبعدها يتم دمج وتقطيع وتلوين النسيج العظمي.



الشكل 8-1: مكونات العظم. رسم تخطيطي يبين الصفات الأساسية للعظم بما فيها خلايا العظم الثلاث الأساسية: خلايا عظمية وبانية وكاسرة للعظم وأماكن توضعها ويظهر أيضاً الانتظام الصفائحي النموذجي للعظم. تفرز بانيات العظم مطرقاً يتصلب بالتكلس، تدعى بانيات العظم المحصورة في المطرق المتكلس في جوبات مستقلة خلايا عظمية. تحافظ الخلايا العظمية على المطرق المتكلس وتتلقى المواد الغذائية من الأوعية الدموية عبر قنوات صغيرة جداً في المطرق تدعى القُنيوات. تنشأ الخلايا الكاسرة للعظم من الوحيدات في نقي العظم ولها دور هام في إعادة بناء العظم. يتكون سمحاق العظم الخارجي من نسيج ضام كثيف مكون من طبقة ليفية أساسية تغطي طبقة أكثر حلوية. يتغذى العظم بأوعية دموية صغيرة من سمحاق العظم تخترق مطرق العظم.



الشكل 8-2: بانيات العظم والخلايا العظمية. (a) صورة مجهرية لعظم في مرحلة التطور تبين التوضع والاختلافات الشكلية لبانيات العظم (OB) والخلايا العظمية (O). تنشأ بانيات العظم المدورة (ذات الشكل الدائري) من الخلايا المتوسطية المجاورة وتبدو كصف بسيط من خلايا متاخمة لطبقة رقيقة من مطرق شاحب اللون يغطي مطرق شديد التلون، يمثل المطرق شاحب اللون نسيجاً عظمانياً (مطرق غير متكلس). الخلايا العظمية أقل دائرية وتتوضع ضمن جوبات. لا توجد قُنيوات في الشويكات العظمية الرقيقة كتلك المشاهدة هنا. تكبير 300، صبغة (H&E). (b) رسم تخطيطي يبين العلاقة بين بانيات العظم والنسيج العظمانـــي والخلايا العظمية.



الشكل 8-3: التمعدن (ترسب المعادن) في مطرق العظم. تفرز بانيات العظم من نهايتها المتاخمة للمطرق كولاجين نمط I والعديد من البروتينات السكرية وبروتيوغليكانات. ترتبط بعض هذه العوامل وخاصة أوسيتوكالسين وبروتينات سكرية نوعية بالكالسيوم بجاذبية عالية مما يؤدي إلى ارتفاع موضعي لتركيز شوارد الكالسيوم. تفرز بانيات العظم حويصلات مطرقية صغيرة مغلفة بغشاء تحتوي على أنزيم الفوسفاتاز القلوي وأنزيمات أخرى. تعمل هذه الأنزيمات على حلمهة شوارد الفوسفور من مختلف الجزئيات الكبيرة مؤدية إلى ارتفاع موضعي لتركيز هذه الشوارد. يؤدي ارتفاع تركيز الشوارد إلى ترسب بللورات فوسفات الكالسيوم لتشكيل حويصلات مطرقية. تنمو البلورات وتتمعدن فيما بعد مشكلة كتل متطورة صغيرة من هيدروكسي الأبيتات $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ تحيط بالألياف الكولاجينية والجزئيات الكبيرة الأخرى. أخيراً، تُشكل كتل هيدروكسي الأبيتات مطرق عظمي صلب متمادي عندما يكتمل تكلس المطرق.

خلايا العظم Bone Cells

بانيات العظم (أرومات عظمية) Osteoblast

مسؤولة عن تصنيع المركبات العضوية في مطرق العظم الذي يتكون من كولاجين نمط I وبروتيوغليكانات والعديد من البروتينات السكرية بما فيها الأوستيونكتين Osteonectin. يعتمد ترسب المكونات غير العضوية على بقاء بانيات العظم حية والتـــي يقتصر وجودها على سطوح المطرق العظمي. تتوضع الخلايا بجانب بعضها مشابهة إلى حد ما الظهارة البسيطة (الشكل 8-2). تبدو بانيات العظم في أوج نشاطها في أثناء تصنيع المطرق العظمي مكعبة إلى أسطوانية وهيولى تتلون بالملونات الأساسية. عندما ينخفض نشاطها التصنيعي للمطرق تصبح مسطحة وينخفض تلونها بالملونات الأساسية. ينبه هرمون "جارات الدرق" Parathyroid Hormone نشاط بانيات العظم.

في أثناء تصنيع المطرق، تُظهر بانيات العظم بنية دقيقة مشابهة لبنية الخلايا النشيطة بتصنيع البروتينات الإفرازية وهي خلايا قطبية تفرز مكونات المطرق على السطح الملامس لمطرق العظم القديم منتجةً مادة جديدة (لم تتكلس بعد) تسمى **نسيج عظمانـــي (نسيج عظمي غير متكلس)** Ostoid بين طبقة بانيات العظم والعظم المتشكل سابقاً (القديم) (الشكل 8-2). تتم هذه العملية بنمو العظم التراكمي أو المحيطي Appositional growth من خلال ترسب أملاح الكالسيوم في المطرق الجديد.

ما تزال عملية تكلس المطرق غير مفهومة تماماً ولكن الميزات الأساسية موضحة في الشكل 8-3. من بين البروتينات غير الكولاجينية التـــي تفرزها بانيات العظم ببتيد متعدد صغير معتمد على فيتامين K يدعى **أوستيوكالسين** Osteocalcin يعمل مع العديد من البروتينات السكرية على ربط شوارد الكالسيوم ورفع تركيزها في العظم. تحرر بانيات العظم حويصلات مغلفة بغشاء غنية جداً بأنزيم الفوسفاتاز القلوي وأنزيمات أخرى، تتمثل وظيفتها برفع مستويات شوارد الفوسفور في العظم. نتيجة لارتفاع مستوى الكالسيوم والفوسفور تعمل **الحويصلات المطرقية** Matrix vesicles كبؤر لتشكيل **بلورات هيدروكسي أبيتات** hydroxyapatite [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] كخطوة أولى مرئية في عملية التكلس. تنمو هذه البلورات بشكل سريع من خلال تراكم أكثر للمعادن وفي النهاية تشكل كتلة متمادية من مادة متكلسة تغمر ألياف الكولاجين والبروتيوغليكانات.

الخلايا العظمية Osteocytes

تحاط كل خلية بانية للعظم بشكل تدريجي بمفرزاتها وتُصبح خلايا عظمية تتوضع ضمن حفيرات تدعى **جوبات** Lacunae. في أثناء تحول بانيات العظم إلى خلايا عظمية تمتد منها استطالات هيولية طويلة تُطوق بمطرق متكلس. الخلايا العظمية واستطالاتها تشغل الجوبات المتكلسة والقُنيوات المتشعبة منها (الشكل 8-1 و8-4).

تتصل الاستطالات الهيولية للخلايا العظمية المتجاورة بارتباطات فضوية تنتقل من خلالها الجزيئات من خلية إلى أخرى. يؤمن تبادل الجزيئات من خلال الارتباطات الفضوية مدد غذائي لسلسلة من نحو 10 خلايا. يحدث تبادل لبعض الجزيئات بين الخلايا العظمية والأوعية الدموية من خلال الكمية القليلة للسائل خارج الخلوي الموجودة بين الخلايا العظمية والمطرق العظمي.

بالمقارنة مع بانيات العظم تبدو الخلايا العظمية مسطحة ولها شكل لوزي فيها القليل من الشبكة الهيولية الخشنة وجهاز غولجي، ونواة ذات كروماتين كثيف (الشكل 8-4a). تحافظ الخلايا العظمية على المطرق العظمي ويؤدي موتها إلى ارتشافه.

التطبيق الطبي

يتفاعل المضاد الحيوي التتراسكلين الموسوم بمادة متألقة بجذابية كبيرة مع الترسبات المعدنية الجديدة في مطرق العظم. بناءً على هذا التفاعل تم تطوير طريقة لقياس معدل تراكم العظم وهو عامل مهم في دراسة نمو العظم وتشخيص أمراض نمو العظم. يُحقن الـتتراسكلين الموسوم للمرضى مرتين بفاصل زمني 5

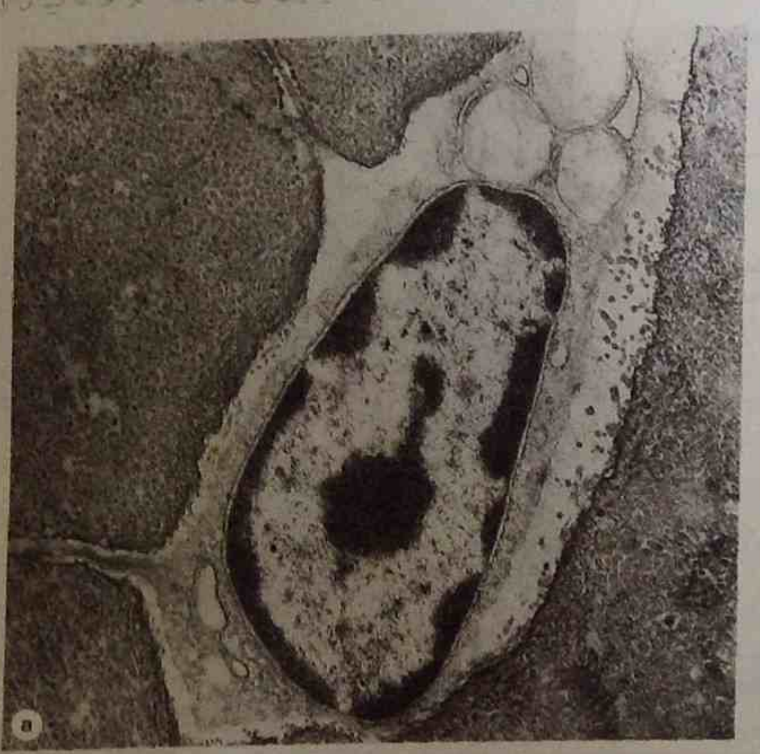
أيام ثم تؤخذ خزعة عظمية و تفحص المقاطع بالمجهر المتألق. إن المسافة بين طبقتين عظمتين متألقتين تتناسب مع معدل نمو العظم (التراكمي). لهذه التقنية أهمية تشخيصية في العديد من الأمراض مثل لين العظم *Osteomalacia* الناتج عن فشل ترسب المعادن في المطرق العظمي والتهاب العظم الليفي الكيسي *Osteitis fibrosa cystica* الذي تزداد فيه نشاط الخلايا الكاسرة للعظم مؤدياً إلى فقدان مطرق العظم وتلكس ليفي.

كاسرات العظم Osteoclasts

خلايا كبيرة جداً متحركة متعددة النوى (الشكل 8-5)، يعزى حجمها الكبير وتعدد نواها إلى منشئها من اتحاد خلايا مشتقة من نقي العظام. في المناطق التـي يحصل فيها ارتشاف عظمي تتوضع هذه الخلايا في انخفاضات أو خبايا محفورة أنزيمياً تدعى **أخلجة ارتشافية** Resorption bays (عرفت سابقاً **جوبات هوشب** Howship Lacunae).

يحتوي سطح الخلايا النشيطة المقابل لمطرق العظم طيات تشكل بروزات غير منتظمة تشكل **حافة مجعدة** Ruffled border ويرتبط تشكلها بنشاط الخلايا. يوجد في محيط الحافة المجعدة منطقة هيولية شفافة غنية بخيوط الأكتين تمثل مكان التصاقها بالمطرق العظم. تشكل المنطقة الالتصاقية المحيطية بين كاسرات العظم والمطرق وسط مجهري يحدث فيه ارتشاف العظم (الشكل 8-5).

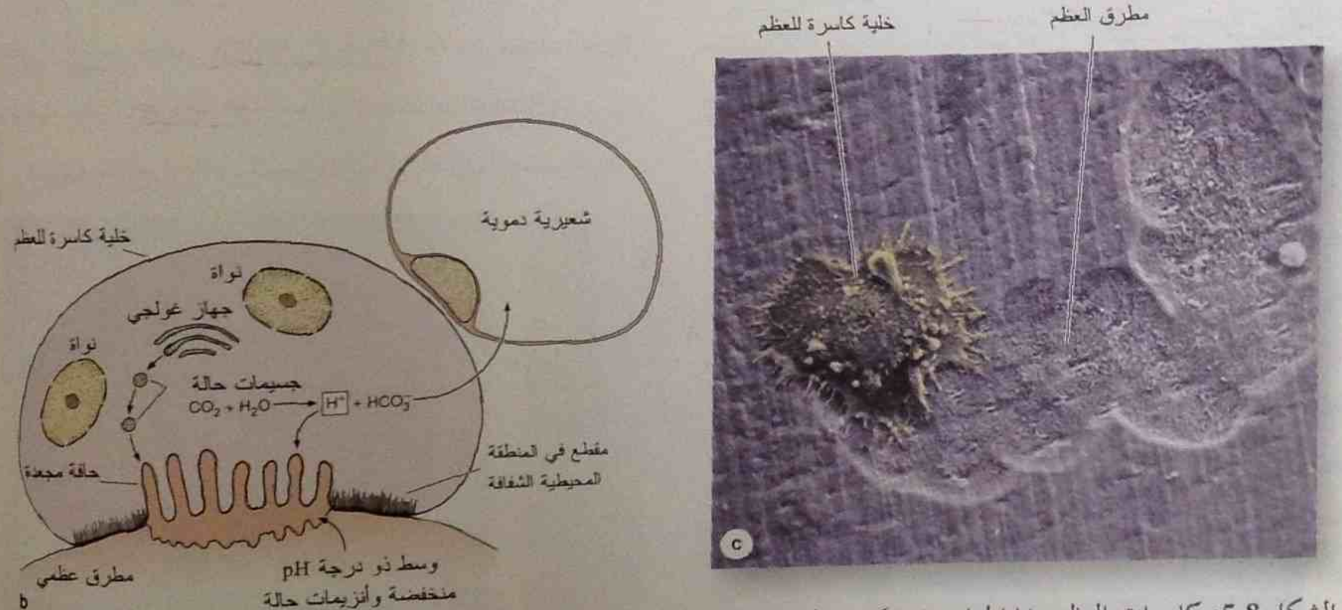
ضمن هذا الجيب تحت الخلوي (الوسط المجهري) تفرز كاسرات العظم أنزيم الكولاجيناز وأنزيمات أخرى وتضخ بروتونات مشكلة وسطاً موضعياً حامضياً لتفكيك بلورات هيدروكسي أبيتات وتعزز الهضم الموضعي للكولاجين الموجود في المطرق. تُشرف عوامل اشارية موضعية وهرمونات على نشاط كاسرات العظم، إذ تحتوي على مستقبلات هرمون الكالسوتينين وتخلو من مستقبلات هرمون جارات الدرق. تنتج بانيات العظم سيتوكين يدعى





الشكل 8-4: **جوبات الخلايا العظمية.** (**a**) صورة مجهرية إلكترونية لخلية عظمية واستطالاتها الهيولية محاطة بمطرق. تمتد استطالات الخلايا العظمية في نسيج عظمانـي يتكلس فيما بعد حول الاستطالات ويشكل قُنيوات في المطرق العظمي. تشير البنية الدقيقة لنواة وهيولى الخلايا صفات الخلايا غير النشيطة بتصنيع البروتين. (**b**) صورة مجهرية لعظم غير منـزوع الكلس تم تقطيعه وتجفيفه وطحنه (سحنه) بشكل دقيق جداً لإظهار الجوبات والقُنيوات وليس الخلايا. لاحظ وجود جوبات وقُنيوات داكنة تُظهر الاتصالات بين هذه البنـى والتـي يتم من خلالها انتشار المواد الغذائية القادمة من الأوعية الدموية وتعبر من خلية إلى أخرى في العظم الحي. تكبير 400، عظم مطحون.





الشكل 8-5: كاسرات العظم ونشاطها. خلايا كبيرة الحجم فيها العديد من النوى تنشأ نتيجة اتحاد العديد من الوَحيدات الدموية في العظم. (a) مقطع مجهري لخليتين كاسرة للعظم (أسهم) تقوم بهضم أو ارتشاف مطرق العظم في أخلحة ارتشافية في سطح المطرق، تكبير 400، صبغة (H&E). (b) رسم تخطيطي لخلية كاسرة للعظم تحتوي على منطقة محيطية حيث ترتبط الأنتيغرينات بشدة بالمطرق وتحيط بالحافة المجعدة للبروزات الهيولية القريبة من المطرق. يصبح الفراغ بين الخلية والمطرق المحكم السد حامضياً نتيجة وجود مضخة البروتون في غشاء كاسرة العظم وتلقي أنزيمات حلمهه تفرزها كاسرة العظم. يمثل الفراغ مكان نـــزع الكالسيوم وهضم المطرق وهو يُشبّه بجسيم حال عملاق خارج خلوي. يعمل الوسط الحامضي في الفراغ المحصور على تفكيك فوسفات الكالسيوم في العظم وخلق درجة pH مثالية لعمل أنزيمات الحلمهة الحالة. يتم ارتشاف مطرق العظم وتحرير الشوارد ونواتج هضم المطرق ليعاد استخدامها مرة أخرى. (c) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح بيين خلية كاسرة للعظم مزروعة في ركيزة عظمية مسطحة، عندما تزحف الخلية تشكل خنادق على سطح الركيزة العظمية، تكبير 5000.

العامل المنبه أو المحفز لناقضات العظم Osteoclast stimulating factor تحت تأثير هرمون جارات الدرق، لذا تعمل البانيات والكاسرات بشكل منتظم لإعادة بناء العظم.

مطرق العظم Bone Matrix

تشكل المواد اللاعضوية 50% من وزن مطرق العظم الجاف. يعد هيدروكسي أباتات من أكثرها، هذا بالإضافة إلى

وجود بيكربونات وسيترات ومغنزيوم وبوتاسيوم وصوديوم. يوجد في المطرق العظمي كميات كبيرة عديمة الشكل من فوسفات كالسيوم. تتحلمه الشوارد السطحية لهيدوكسي الأبيتات وتشكل طبقة من الماء والشوارد حول البلورة. تشكل هذه الطبقة **قشرة مائية** Hydration shell تسهل تبادل الشوارد بين البلورة وسوائل الجسم.

التطبيق الطبي

المرض الوراثي تصخر العظم Ostroprtrosis يتميز بوجود عظام كثيفة وثقيلة (العظام المرمرية أو الرخامية Morble bones) وبغياب الحواف المسننة لكاسرات العظم وخلل في ارتشاف العظم.

يحتوي الجزء العضوي لمطرق العظم على كولاجين نمط I ومادة أساسية تحتوي على تجمعات بروتوغليكانية والعديد من البروتينات السكرية متعددة الالتصاقات النوعية بما فيها أستيونكتين تُسرع البروتينات السكرية الرابطة للكالسيوم وأوستيوكالسين وأنزيمات الفوسفاتاز المفرزة من الحويصلات المطرقية في بانيات العظم عملية تكلس المطرق. لا تحتوي الأنسجة الأخرى الحاوية كولاجين I على مثل هذه البروتينات السكرية أو الحويصلات المطرقية لذا لا تتكلس بشكل طبيعي. نظراً لاحتواء المطرق على كميات كبيرة من الكولاجين فإن المطرق المنـزوع الكلس عادة ما يكون حامضي التلون.

تعزى قساوة ومقاومة النسيج العظمي إلى ارتباط ألياف الكولاجين بالمعادن. يحافظ العظم على شكله بعد نزع الكلس منه ولكن يصبح مرناً كالوتر. عند نزع أو إزالة الجزء العضوي من المطرق خاصة الكولاجين يحافظ العظم على شكله الأصلي إلا أنه يصبح عرضه للكسر ويتفتت بسهولة عند الإمساك به.

سمحاق العظم الخارجي والداخلي Periosteum & Endosteum

تغطى السطوح الداخلية والخارجية للعظم بطبقات من خلايا مُولدة للعظم ونسيج ضام غني بالأوعية الدموية يدعى سمحاق العظم الخارجي والداخلي.

سمحاق العظم الخارجي Periosteum يتألف من (طبقة خارجية) تحتوي حزماً من ألياف كولاجينية وأرومات ليفية (الشكل 8-1 و8-6). تخترق حزم كولاجنية مطرق العظم وتدعى **الألياف الثاقبة أو ألياف شاربي** Perforating or Sharpey's fibers، لتقوم بربط سمحاق العظم بالعظم. تحتوي (الطبقة الداخلية) على خلايا متوسطية جذعية تدعى **الخلايا المُولدة العظمية** Osteoprognitor لها القدرة على الانقسام الفتيلي والتمايز إلى بانيات العظم. تلعب الخلايا المولدة العظم دوراً مهماً في نمو وترميم العظم. **سمحاق العظم الداخلي** Endosteum يبطن التجاويف الكبيرة الداخلية للعظم (الشكل 8-1 و8-6) ويتكون من طبقة واحدة رقيقة جداً من نسيج ضام يحتوي على خلايا مولدة للعظم مسطحة وبانيات العظم التـي تغطي الشويكات الصغيرة أو الترابيق العظمية التـي تبرز في تجاويف العظم. السمحاق الداخلي أرق بكثير من السمحاق الخارجي وتتجلى الوظائف الرئيسة لكليهما بتغذية النسيج العظمي وتزويد العظم ببانيات العظم بشكل مستمر من أجل ترميم أو نمو العظم.

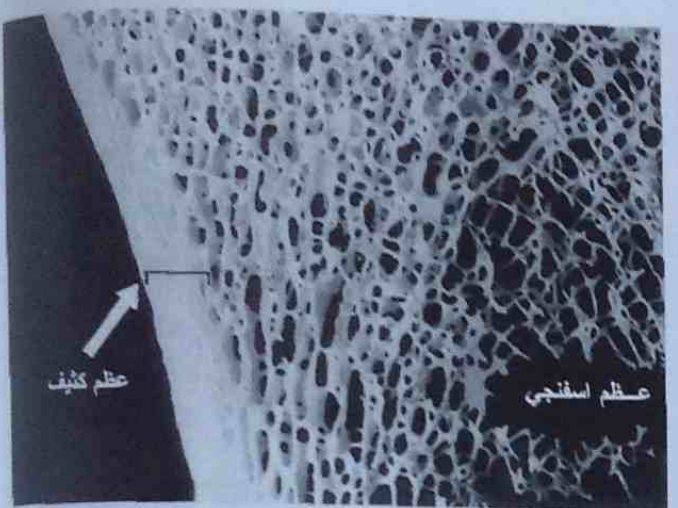
أنواع العظم Types of Bone

تبدو المقاطع العرضية للعظم بالعين المجردة كمناطق كثيفة دون تجاويف تمثل **عظم كثيف** Compact bone ومناطق أخرى تحتوي على العديد من التجاويف المتصلة مع بعضها بعضاً تمثل **عظم قنوي أو إسفنجي** Cancellous Spongy or bone (الشكل 8-7). يمتلك العظم الكثيف والترابيق الفاصلة بين تجاويف العظم القنوي نفس البنية النسيجية الأساسية بالمجهر.

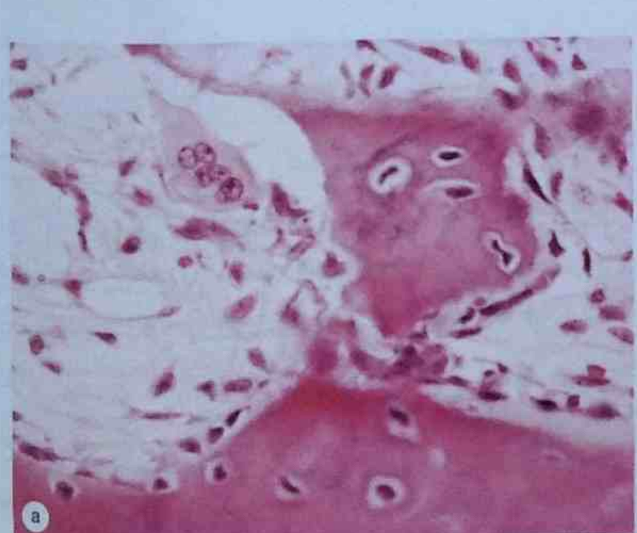
تتكون النهايات البصلية للعظام أي **مشاشات العظم** Epiphyses من عظم إسفنجي مغطى بطبقة رقيقة من نسيج عظمي كثيف. يتكون الجزء الأسطوانـي من العظام الطويلة (**جسم العظم** Diaphysis) بشكل كامل من عظم كثيف وجزء رقيق من عظم إسفنجي على السطح الداخلي



الشكل 8-6: سمحاق العظم الداخلي والخارجي. مقطع في جزء رقيق من جدار جسم عظم طويل يبين سمحاق العظم الداخلي (E) والخارجي (P). يغطي السمحاق الخارجي العظم من الخارج ويزوده بالخلايا المولدة للعظم التي تصبح بانيات العظم. تتوضع هذه الخلايا عند تشكل نسيج عظمي جديد في الطبقات الداخلية الخلوية لسمحاق العظم الخارجي بالقرب من مطرق العظم. تتكون الطبقة الخارجية لسمحاق العظم من طبقة من نسيج ضام كثيف ليفي يلتحم مع الأربطة والأنسجة الضامة الأخرى. لا يمكن رؤية الألياف الثاقبة (ألياف شاربي) التي تقوم بتثبيت سمحاق العظم بمطرق العظم في التحضيرات الروتينية في المجهر الضوئي. يُزود سمحاق العظم الخارجي بتروية دموية غزيرة بينما تُبطن تجاويف نقي العظم الغني جداً بالجيوب الدموية والنسيج المكون لخلايا الدم بسمحاق العظم الداخلي. تكبير 100، صبغة (H&E).



الشكل 8-7: عظم كثيف وقنوي (اسفنجي أو ترابيقي). يُظهر الفحص العياني لمقطع سميك في عظم جاف منطقة عظمية كثيفة قشرية وشبكة ترابيقية من عظم قنوي داخل العظم. يُغطى العظم الكثيف في النسيج العظمي الحي بطبقة خارجية من سمحاق العظم بينما تبطن جميع سطوح العظم القنوي بسمحاق العظم الداخلي.





الشكل 8-8: العظم الأولي (محبوك) والعظم الثانوي (صفائحي). (a) صورة لعظم مكسور في أثناء الترميم. العظم الأولي نسيج عظمي جديد التشكل وغير ناضج وغني جداً بخلايا عظمية وحزم كولاجينية عشوائية متكلسة. توجد بانيات وكاسرات العظم بكثرة في محيط سمحاق العظم الداخلي. تكبير 200، صبغة (H&E). (b) عظم ثانوي أو ناضج يتميز بمطرق عظمي منتظم على شكل صفائح عظمية منتظمة تبدو شاحبة في الصورة كخطوط مركزية التوضع تحيط بالقنوات العظمونية. تكبير 100، صبغة (H&E).

حول تجويف نقي العظم. تحتوي العظام القصيرة عادة على لب من عظم إسفنجي يحاط بشكل كامل بعظم كثيف. تحتوي العظام المسطحة المشكلة لعظام قبة القحف على طبقتين من عظم كثيف تدعى **الصفائح** Plates مفصولة عن بعضها بوساطة طبقة من عظم إسفنجي تدعى **ما بين اللَّوحَتَين** Diploë.

يُظهر الفحص المجهري للعظم نوعين من العظام: **عظم أولي** Primary bone أو **غير ناضج** Immature و**عظم ثانوي** Secondary bone أو **ناضج** Mature (الشكل 8-8).

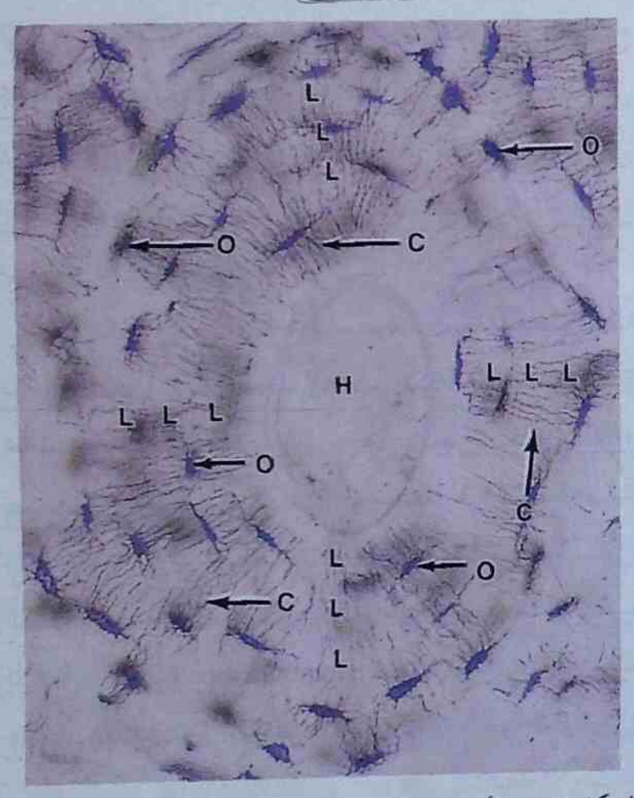
النسيج العظمي الأولي Primary Bone Tissue

أول نسيج عظمي يظهر في مرحلة التطور الجنيني في أثناء ترميم الكسر. يتميز هذا النسيج بتوضع عشوائي لألياف الكولاجين الدقيقة لذا غالباً ما يدعى **بالعظم المحبوك** Woven bone (الشكل 8-8). عادة ما يكون النسيج العظمي الأولي مؤقت ويُستبدل بنسيج عظمي ثانوي في البالغين باستثناء بعض أماكن قليلة في الجسم كالمناطق القريبة من دوروز العظام المسطحة في الجمجمة والجيوب السنية وأماكن ارتكاز بعض الأوتار.

يتميز العظم الأولي بالإضافة لمجموعة الألياف الكولاجينية غير المنتظمة بمحتوى منخفض من المعادن (من السهولة اختراقه بوساطة الأشعة السينية) ونسبة عالية من الخلايا العظمية أكثر من النسيج العظمي الثانوي.

النسيج العظمي الثانوي Secondary Bone Tissue

يوجد عادة في البالغين ويتميز بوجود طبقات متعددة من مطرق متكلس سماكة كل طبقة منها 3-7 ميكرون، غالباً ما يطلق عليه **العظم الصفائحي** Lamellar bone. تنتظم الصفائح موازية لبعضها أو تتمركز حول قناة وعائية. يدعى معقد الصفائح العظمية المتمركز حول قناة صغيرة محتوية على أوعية دموية وألياف عصبية ونسيج ضام رخو **أستيون** Osteon أو **عَظمون** (الوحدة الأساسية في بناء العظم) وكان يطلق عليه سابقاً **جملة هافرس** Haversian system (الشكل 8-1 و8-9). توجد الخلايا العظمية في جوبات (حفيرات) بين الصفائح العظمية تتصل مع بعضها بوساطة قُنيوات تسمح للخلايا بأن تكون على تماس مع مصدر المواد الغذائية والأوكسجين في القناة العظمية. إن الحواف الخارجية للعظمون غنية جداً بالألياف الكولاجينية وتشكل خطاً يدعى **خط ملاطي** Cementing line.





الشكل 8-9: الأستيون (العظمون). عظمونات محضرة بسحق عظم جاف. لاحظ جوبات متوضعة بين صفائح عظمية مركزية التوضع (L) وقُنيوات دقيقة (C) متصلة مع بعضها. تتكون كل صفيحة عظمية من مجموعات متوازية من ألياف كولاجينية لا ترى بالمجهر الضوئي. الألياف الكولاجينية في الصفائح المتجاورة منتظمة باتجاهات مختلفة. يكتسب العظم قوته الكبيرة على الرغم من انخفاض وزنه نتيجة وجود أعداد كبيرة من الصفائح العظمية التي تحتوي ألياف كولاجينية ذات اتجاهات مختلفة. يمكن مشاهدة بقايا خلايا عظمية (O) في محتويات بعض الجوبات والأقنية العظمونية في العظم المطحون فقط. تتصل الخلايا العظمية مع بعضها في النسيج العظمي الحي بارتباطات فضوية توجد في القُنيوات مما يجعل الخلايا في جميع الصفائح العظمية على اتصال مع الأوعية الدموية في القناة المركزية. تكبير 500.

في كل صفيحة عظمية تصطف الألياف الكولاجينية من نمط I بشكل مواز وتسلك مساراً حلزونياً. إن درجة انحدار أو ميل الحلزون تختلف في الصفائح العظمية المختلفة لذا فالألياف الكولاجينية في أي صفيحة عظمية متقاطعة مع

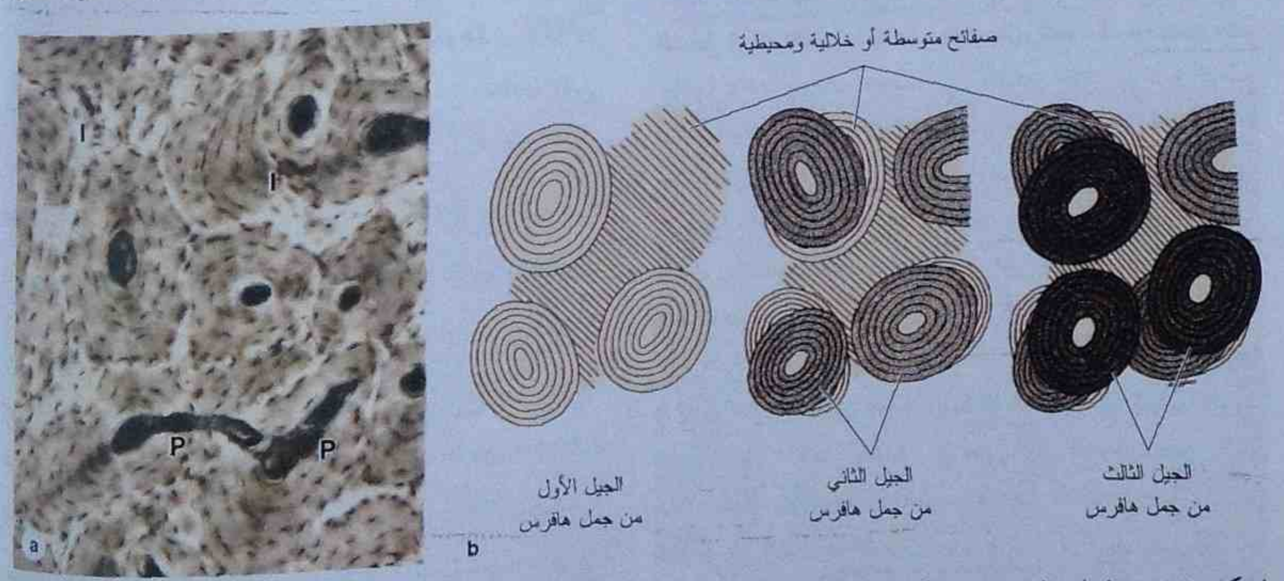
الصفائح المجاورة بزوايا قائمة تقريباً في أي نقطة من النقاط (الشكل 8-1). إن الانتظام الخاص للألياف الكولاجينة في الصفائح العظمية المتتالية في كل عظمون مهم للغاية لمنح العظم الثانوي قوة كبيرة.

في العظم الكثيف (كأجسام العظام الطويلة) تبدي الصفائح العظمية انتظام نموذجي إذ تتكون من **صفائح محيطية خارجية** وغالباً بعض **صفائح محيطية داخلية** (الشكل 8-1). تتوضع الصفائح المحيطية الداخلية حول تجويف نقي العظم والصفائح المحيطية الخارجية تحت السمحاق الخارجي مباشرة.

عموماً، كل عظمون هو أسطوانة طويلة متشعبة غالباً موازية للمحور الطولي لجسم العظم مكونة من قناة مركزية محاطة بنحو 4-10 صفيحة مركزية. تُبطن كل قناة مركزية بسمحاق داخلي وتحتوي على أوعية دموية وألياف عصبية ونسيج ضام رخو. تتواصل الأقنية المركزية مع تجويف نقي العظم والسمحاق الخارجي بأقنية مستعرضة أو مائلة تدعى **الأقنية الثاقبة** Perforating canals (سابقاً **أقنية فولكمان** Volkman canals) (الشكل 8-1 و8-10). الأقنية الثاقبة هي أقنية غير محاطة بصفائح عظمية متمركزة حولها ولكن تخترق الصفائح. تنشأ الأقنية العظمية والثاقبة نتيجة لتشكل مطرق حول الأوعية الدموية الموجودة مسبقاً في النسيج.

يوجد بين الصفائح المحيطية الخارجية والداخلية مجموعات عديدة من صفائح متوازية غير منتظمة تدعى **الصفائح البينية (الخلالية)** Interstitial lamellae. تمثل هذه البنـــى صفائح متبقية من التحطم الجزئي للعظمونات بكاسرات العظم في أثناء نمو وإعادة بناء العظم (الشكل 8-10).

تستمر إعادة بناء العظم طول فترة الحياة ويتضمن عمليتـــي بناء وارتشاف العظم. ففي أثناء إعادة بناء العظم الكثيف يحصل ارتشاف لأجزاء من العظمونات القديمة وتستبدل بعظمونات جديدة. يشمل ارتشاف العظم نشاط ناقضات العظم التـــي غالباً ما تعمل كمجموعات لإزالة العظم القديم في تجاويف شبيهة بالأنفاق، لها تقريباً نفس قطر العَظمونات الجديدة. يغزو هذه الأنفاق العديد من الخلايا المُولدة للعظم والعرى المتبرعمة من الشعيرات الدموية من سمحاقي العظم الداخلي أو الخارجي. تنمو بانيات العظم وتبطن جدران الأنفاق وتبدأ بإفراز مطرق غير متكلس بشكل



الشكل 8-10: العظم الصفائحي: القنوات الثاقبة والصفائح الخلالية. **(a)** القنوات الثاقبة (P) هي قنوات عرضية تصل بين العظمونات المتجاورة. تزود القنوات الثاقبة القنوات المركزية للعظمون بمصدر آخر من المدد الدموي. يوجد بين العظمونات السليمة بقايا عظمونات بالية (متآكلة) تبدو كصفائح خلالية أو متوسطة غير منتظمة (I). تكبير 100. **(b)** رسم تخطيطي يوضح إعادة بناء عظم كثيف صفائحي مبيناً ثلاثة أجيال من العظمونات المتتالية ومساهمتها بتشكيل صفائح بينية (خلالية). تجدد العظم عملية مستمرة تشمل نشاط منظم لبانيات وكاسرات العظم، كما أن تجدد العظم مسؤول عن تكيف العظم مع تغيرات الإجهاد وخاصة في أثناء نمو الجسم.

حلقي (دائري) مشكلةً صفائح عظمية مركزية التوضع فيها خلايا عظمية محتبسة (الشكل 8-11). يعاد بناء نحو 5-10% من العظم في كل عام عند البالغين.

إن الاختلافات في نشاط إعادة بناء النسيج العظمي ينجم عنها أحجام متباينة من العظمون والقنوات العظمونية والصفائح البينية. بينما تتشكل العظمونات بترسب متتالٍ للصفائح العظمية بوساطة بانيات العظم فإنها تتحرك من المحيط إلى الداخل، لذا فعادة ما تمتلك العظمونات الفتية قنوات أكبر. في العظمونات الناضجة، الصفائح العظمية المتشكلة حديثاً هي الأقرب إلى القناة المركزية.

الشكل 8-11: تطور العظمونات. في أثناء إعادة بناء (تجدد) العظم الكثيف تشكل مجموعة من كاسرات العظم مخروطاً ثاقباً لإحداث نفق في مطرق العظم. تدخل مجموعة من البانيات العظم النفق وتبطن جدرانه. تفرز بانيات العظم نسيج عظمانـــي غير المتكلس حلقي الشكل وتشكل طبقات من مطرق فيه خلايا محصورة في جوبات وتتحول إلى خلايا عظمية. يصبح النفق محصوراً بعدة طبقات مركزية من مطرق جديد وأخيراً تصبح لمعة النفق كقناة مركزية ضيقة فيها أوعية دموية صغيرة.

تكوّن العظم Osteogenesis

يتشكل العظم بإحدى طريقتين:

- **التعظم داخل الغشائي** Intramembranous ossification يحدث نتيجة تمايز بانيات العظم من اللحمة المتوسطية بشكل مباشر وتبدأ بإفراز نسيج عظمانـــي.
- **التعظم داخل الغضروف** Endochondral ossification: يحدث نتيجة تآكل مطرق الغضروف الموجود مسبقاً واستبداله ببانيات العظم التـــي تنتج نسيجاً عظمانياً.

يبدو النسيج العظمي في كلا الآليتين في البداية كنسيج عظمي أولي أو محبوك وسرعان ما يُستبدل النسيج المؤقت بنسيج عظمي صفائحي ثانوي. يظهر في أثناء عملية نمو العظم مناطق من نسيج عظمي أولي ومناطق من نسيج عظمي مُرتشف ومناطق من نسيج عظمي ثانوي جنباً إلى جنب.

التعظم داخل الغشائي Intramembranous ossification

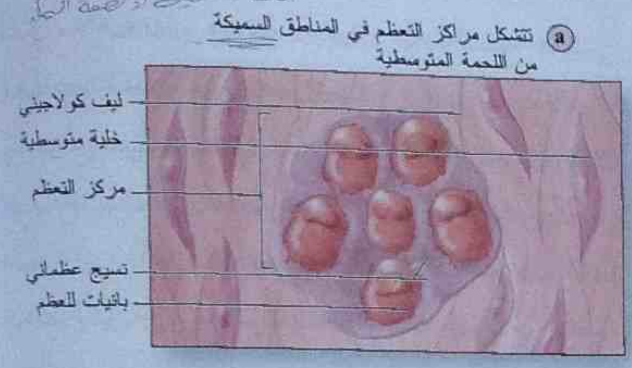
تتشكل معظم العظام المسطحة عن طريق التعظم الغشائي وتعزى تسميته بهذا الاسم كونه يحدث ضمن تكثفات في النسيج المتوسطي الجنينـــي. يتشكل العظم الجبهي والجداري في الجمجمة وأجزاء من العظم القذالي والصدغي والفك السفلي والعلوي عن طريق التعظم داخل الغشائي (الشكل 8-12).

تعد الطبقة الكثيفة أو (الغشاء الكثيف) في النسيج المتوسطي نقطة بداية تشكل التعظم داخل الغشائي وتدعى **مركز التعظم** Ossification centre. تبدأ عملية التعظم داخل الغشائي عندما تتمايز مجموعات من الخلايا المتوسطية إلى بانيات العظم تنتج نسيج عظمانـــي وفيما بعد يتكلس النسيج العظمانـــي مؤدياً إلى تشكل محافظ حول بعض بانيات العظم وعندئذ تتحول هذه الخلايا إلى خلايا عظمية. تشكل جزر التعظم في مرحلة تطور العظم جدران محددة بتحاويف متطاولة تحتوي على شعيرات دموية وخلايا نقي عظم وخلايا غير متمايزة. ينشأ العديد مثل هذه التجاويف بشكل تلقائي في مركز العظم ويؤدي التحام جدرانها مع بعضها بعضاً إلى إعطاء بنية اسفنجية للعظم. تخترق أوعية دموية نامية وخلايا متوسطية غير متمايزة النسيج الضام المتبقي بين جدران العظم الأسفنجي لتعطي خلايا نقي العظم. تنمو مراكز التعظم داخل الغشائي بشكل شعاعي وفي النهاية تلتحم مع بعضها وتستبدل النسيج الضام الأصلي (الشكل 8-12 و8-13).

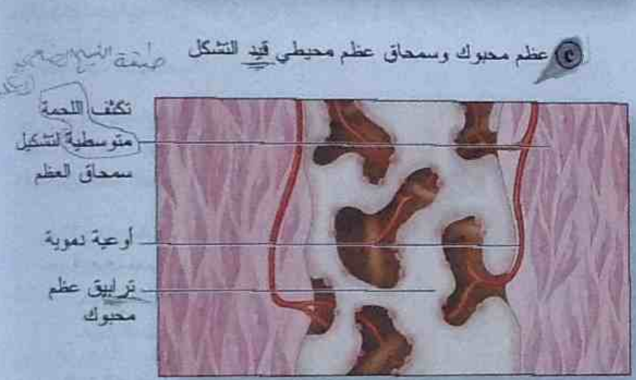


يغلب تشكل العظم على ارتشافه في السطوح الداخلية والخارجية في العظام المسطحة القحفية لذا تتشكل طبقتان من العظم الكثيف (داخلية وخارجية). تبقى الطبقة الوسطى

(ما بين اللوحتين Diploë) ذات بنية إسفنجية. عند حديثي الولادة، تبقى بعض المناطق في النسيج الضام غير متكلسة كعظم اليافوخ أو "البقع الرخوة". تعطي طبقة النسيج الضام غير المتكلس سمحاق العظم الداخلي والخارجي في العظم الجديد.

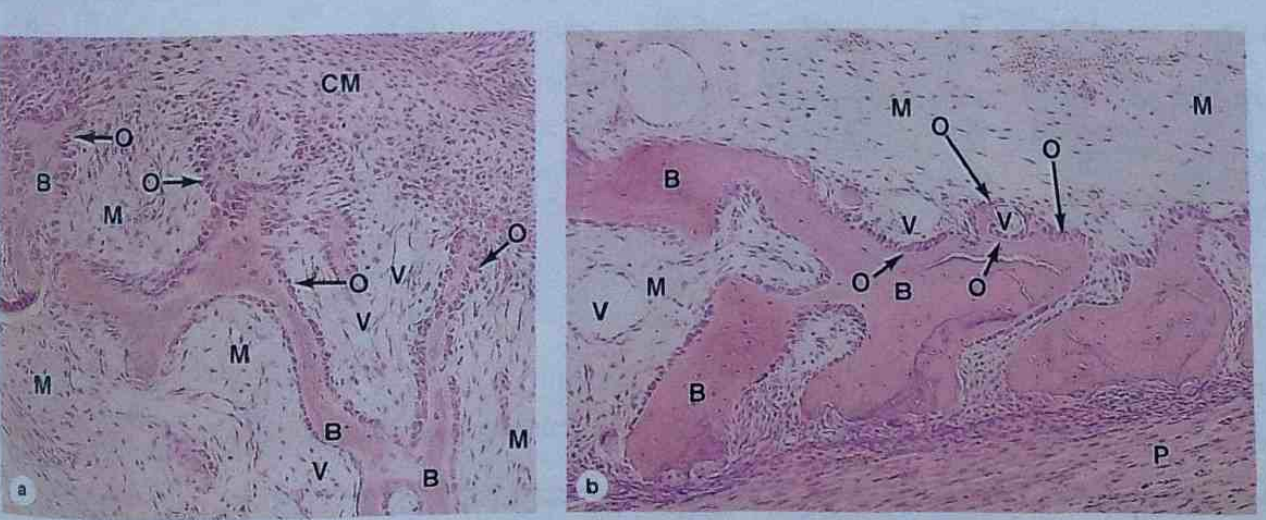


(b) يطرأ تكلس على شبه العظم (نسيج عظماني)
نسيج عظماني
بانيات للعظم
خلية عظمية
مطرق عظم حديث التكلس



(d) يُستبدل العظم المحبوك بعظم صفائحي عندما يتشكل عظم كثيف وإسفنجي
سمحاق العظم
خلية سليفة عظمية
عظم كثيف
عظم إسفنجي

الشكل 8-12: التعظم داخل الغشائي. عملية تطورية تتشكل عن طريقها معظم عظام الجمجمة. **(a)** يتغير شكل مجموعات من الخلايا المتوسطة في غشاء أو صفيحة النسيج جنيني وتصبح دائرية تبدأ بالتمايز كبانيات العظم وتفرز مطرقاً غير متكلس. **(b)** تتمايز الخلايا المحصورة في المطرق المتكلس إلى خلايا عظمية. **(c)** يتشكل عظم محبوك فيه فراغات داخلية وعائية تشكل تجويف نقي العظم تحاط من كلا الجانبين بسمحاق خارجي متطور. **(d)** ينتج عن إعادة بناء العظم المحبوك طبقتان من عظم صفائحي كثيف وعظم قنوي بينهما وهي صفة مميزة للعظام المسطحة.



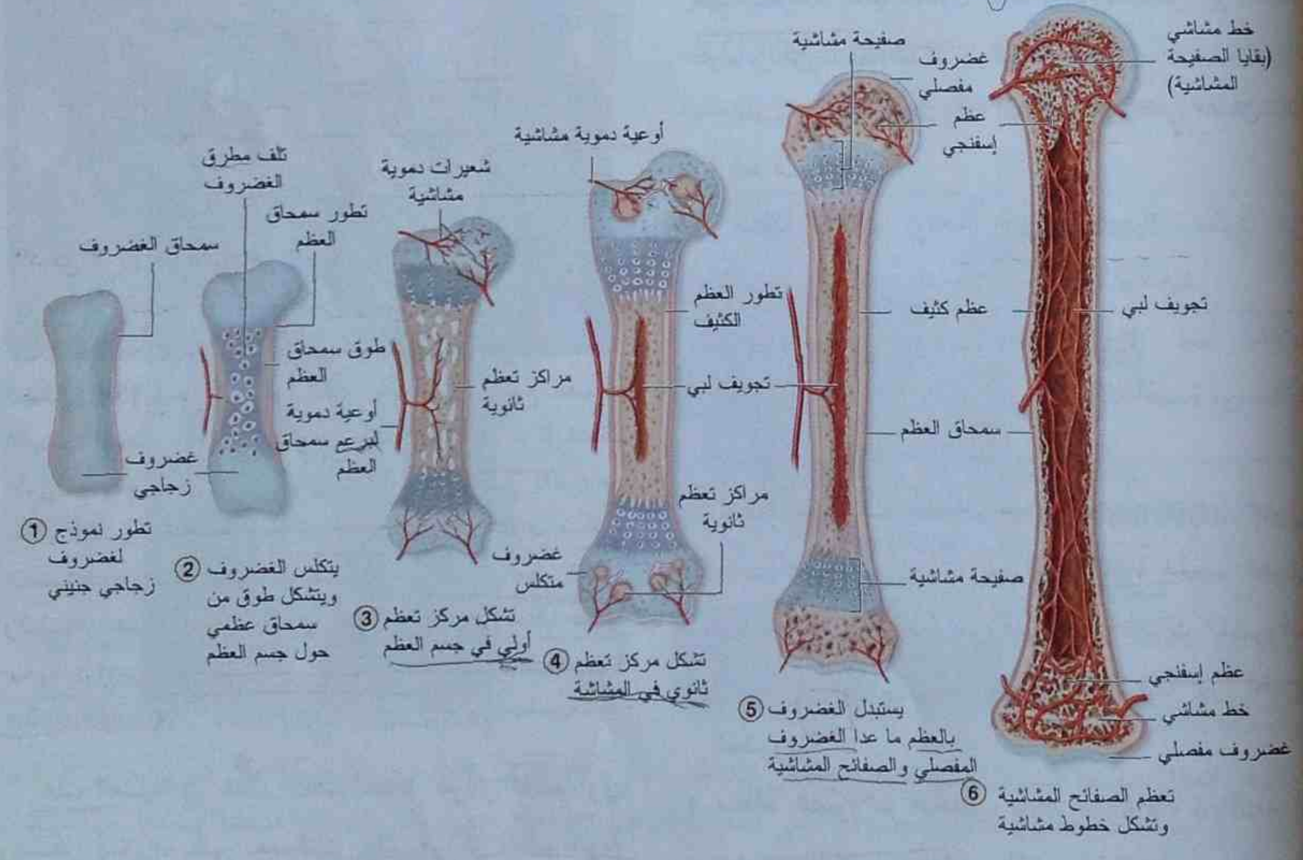
الشكل 8-13: التعظم داخل الغشائي. مقطع في عظم الفك لجنين خنزير في مرحلة تعظم غشائي. **(a)** لاحظ نسيج متوسطي نموذجي (M) ونسيج متوسطي كثيف (CM) متاخمة لتجمعات من بانيات عظم جديدة (O). تفرز بعض بانيات العظم مطرق العظم **(B)** ويبقى مغطى ببانيات العظم. يوجد بين ترابيق العظم الأولي الجديد مناطق وعائية (V) تشكل تجاويف نقي العظم. تكبير 40، صبغة (H&E). **(b)** تكبير عالي للشكل **(a)** يغطي سمحاق متطور (P) كتل من عظم أولي تتحد مع بعضها لتشكل صفيحة متواصلة من العظم. تمثل منطقة النسيج المتوسطي المتلئ في أعلى الشكل تطور تجويف نقي العظم. تكبير 100، صبغة (H&E).

التعظم داخل الغضروفي

Endochondral Ossification

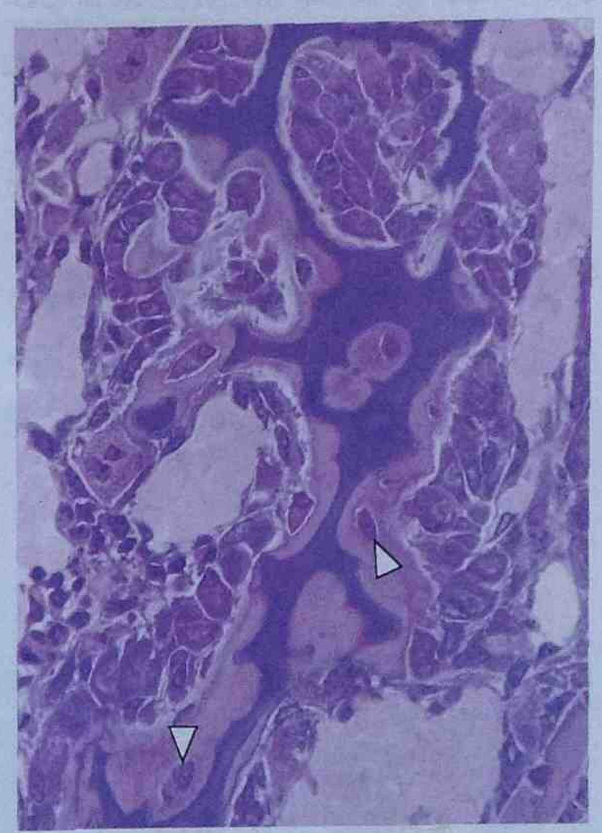
يحدث التعظم داخل الغضروفي ضمن قطعة في الغضروف الزجاجي لها شكل يشبه نسخة صغيرة أو نموذج للعظم المراد تشكيله. إن هذا النوع من التعظم يعد مسؤولا بشكل أساسي عن تشكل العظام الطويلة والقصيرة.

التعظم داخل الغضروفي للعظام الطويلة يتكون من سلسلة من الأحداث موضحة تخطيطياً في الشكل 8-14. يظهر في البداية، نسيج عظمي أولي على شكل طوق يحيط بنموذج الغضروف ويتشكل **طوق عظمي** Bone collar نتيجة نشاط بانيات العظم المتوضعة في سمحاق الغضروف. يعرقل طوق العظم بعد تشكله انتشار الأوكسجين والمواد الغذائية إلى الغضروف التحتـــي مما يؤدي إلى ظهور تغير إلى تنكسية في الغضروف. تبدأ الخلايا الغضروفية بعدها بإفراز أنزيم الفوسفاتاز القلوي وتتضخم مما يؤدي إلى زيادة حجم جوباتها. تؤدي هذه التغيرات إلى انضغاط المطرق على شكل ترابيق تتكلس فيما بعد. يؤدي موت الخلايا الغضروفية إلى تشكل بنية إسفنجية ثلاثية الإبعاد من بقايا مطرق الغضروف المتكلس (الشكل 8-15). تخترق الأوعية الدموية في سمحاق الغضروف السابق - والذي أصبح الآن سمحاق العظم - طوق العظم الذي تم تثقيبه مسبقاً بكاسرات العظم، حاملاً معه خلايا مولدة للعظم إلى المنطقة الإسفنجية المركزية. بعد ذلك تلتصق بانيات العظم بالمطرق



الشكل 8-14: تكوّن العظام الكثيفة بالتعظم داخل الغضروفي. **(1)** يشكل التعظم داخل الغضروفي معظم العظام في الهيكل ويحدث في الجنين في نماذج من الغضروف الزجاجي. **(2)** تحدث هذه العملية في عدة أسابيع وتتضمن مراحل التطور الأساسية: يتشكل طوق عظمي حول منتصف نموذج الغضروف وتنكس الغضروف التحتـــي. **(3)** بعدها ترتشح الخلايا المولدة للعظم والأوعية الدموية من سمحاق الغضروف إلى مركز التعظم. **(4)** تفرز بانيات العظم نسيج عظمانـــي غير متكلس فيما بعد يتكلس العظم الأولي ويعاد بناؤه كعظم كثيف. **(5)** يتطور في جسم العظم مركز تعظم أولي على طول منتصف العظم المتطور. بعدها تتطور مراكز تعظم ثانوية بنفس الآلية في المشاشات. تنفصل مراكز التعظم الأولية والثانوية بالصفيحة المشاشية المسؤولة عن استمرارية إطالة العظم. **(6)** لا تلتحم مراكز التعظم الأولية والثانوية حتـــى تختفي الصفيحة المشاشية عند اكتمال قوام الشخص.

الغضروفي المتكلس وتشكل طبقات مستمرة من العظم الأولي الذي يحيط ببقايا المطرق الغضروفي. في هذه المرحلة يبدو الغضروف المتكلس قاعدي التلون والعظم الأولي آيوزيني التلون (الشكل 8-15).



الشكل 8-15: خلايا ومطرق التعظم الأولي. يوضح الصفات الأساسية للتعظم داخل الغضروفي في منطقة صغيرة في مركز التعظم الأولي. تخلو بقايا مطرق الغضروفي المتكلس (أرجواني داكن) من الخلايا الغضروفية ويُغلف بمطرق غير متكلس أو مطرق متكلس شاحب اللون. يحاط العظم الجديد بطبقة من بانيات العظم الكبيرة والنشيطة. تنغمس بانيات العظم في المطرق وتتحول إلى خلايا عظمية صغيرة (رؤوس الأسهم)، تكبير 200، صبغة Pararosaniline- toluidine blue.

هذه العملية في جسم العظم تشكل **مركز تعظم أولي** (الشكل 8-14). يظهر بعد ذلك بقليل **مراكز تعظم ثانوية** في النهايات المنتفخة لنموذج الغضروف وتتطور بنفس طريقة التعظم الأولي. في أثناء توسع وإعادة بناء مراكز التعظم الثانوية تشكل هذه مراكز تجاويف تمتلئ تدريجياً بنقي العظم.

يبقى الغضروف في مراكز التعظم الثانوية في منطقتين:

الغضروف المفصلي Articular cartilage (الشكل 8-14) يستمر الغضروف طول فترة الحياة عند البالغين ولا يساهم في النمو الطولي للعظم. **الغضروف المشاشي** Epiphyseal Cartilage أو **الصفيحة المشاشية** أو **صفيحة النمو** Epiphyseal plate. يربط كل مشاشة بجسم العظم (الشكل 8-16 و8-17) ومسؤول عن النمو الطولي للعظم. يختفي في البالغين ولهذا السبب يتوقف نمو العظم عند البالغين. تختفي الصفائح المشاشية (إغلاق المشاشي Epiphyseal closure) بفترات زمنية مختلفة في العظام المختلفة ويكتمل في جميع العظام بعمر 20 سنة. من خلال الطب الشرعي أو الفحص بالأشعة السينية للهيكل العظمي يمكن تحديد عمر العظم Bone age لشخص فتي بمعرفة أي المشاشات مغلقة وأي منها مفتوحة. عند انغلاق المشاشات يستحيل نمو العظم طولياً ولكن قد يحدث نمو عرضي.

تقسم صفيحة الغضروف المشاشي إلى خمس مناطق تبدأ من الطرف المشاشي:

1. **منطقة سكون (راحة)** Resting zone: تتكون من غضروف زجاجي فيه خلايا غضروفية نموذجية.
2. **منطقة تكاثر** Proliferative zone: تبدأ الخلايا الغضروفية بالتكاثر بشكل سريع مشكلة أعمدة من خلايا متراصة موازية للمحور الطولي للعظم.
3. **منطقة غضروف متضخم** Hypertrophic zone: تحتوي هذه المنطقة على خلايا غضروفية كبيرة الحجم تحتوي هيولها على غليكوجين متراكم، يسبب تضخم الغضروف انضغاط المطرق إلى حواجز ترابيقية رقيقة بين الخلايا الغضروفية.
4. **منطقة غضروف متكلس** Calcified cartilage zone: يتزامن فقدان الخلايا الغضروفية بالموت المبرمج (الاستماتة) تكلس حواجز المطرق الغضروفي عن طريق تشكل هيدروكسي الأبيتات.
5. **منطقة تعظم** Ossification zone: في البداية يظهر نسيج عظمي أولي وتغزو شعيرات دموية وخلايا مكونة للعظم تنشأ من سمحاق العظم الخارجي التجاويف التي

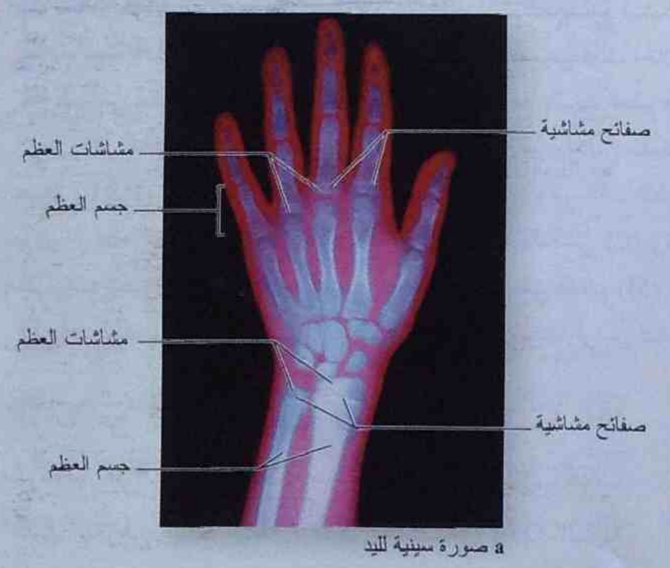
حلقتها (تركتها) الخلايا الغضروفية الميتة. تندمج العديد من هذه التجاويف وتشكل تجاويف نقي العظم. تُشكل الخلايا المكونة للعظم خلايا بانية للعظم تتوضع في طبقة غير مستمرة فوق الحواجز المتكلسة للمطرق الغضروفي. تفرز بانيات العظم نسيج عظمانـــي (نسيج عظمي غير متكلس) فوق شويكات المطرق الغضروفي المتكلس مشكلةً عظماً محبوكاً (الشكل 8-17).

بالخلاصة، يحدث النمو الطولي في العظام الطويلة نتيجة تكاثر الخلايا الغضروفية في الصفيحة المشاشية المتاخمة لمشاشة العظم. بنفس الوقت تتضخم الخلايا الغضروفية في الجانب المشاشي للصفيحة المشاشية، يتكلس مطرقها وبالنهاية تموت الخلايا الغضروفية. تشكل بانيات العظم طبقة من عظم أولي في مطرق الغضروف المتكلس. نظراً لتساوي معدل التكاثر والتنكس تقريباً فإن سماكة الصفيحة المشاشية لا تتغير وبدلاً من ذلك تبتعد الصفيحة المشاشية عن منتصف جسم العظم مما يؤدي إلى نمو جسم العظم.

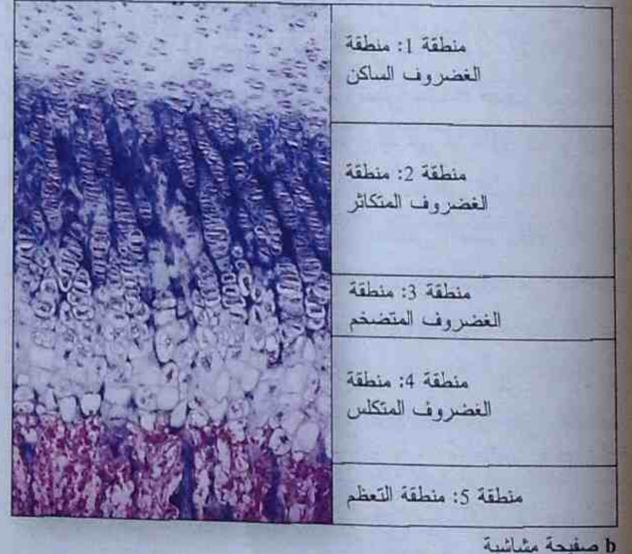
نمو وإعادة بناء وترميم العظم
Bone growth & Remodeling and Repair

يرتبط نمو العظم عادة بارتشاف جزئي لنسيج العظم القديم وتشكل تلقائي لنسيج عظمي جديد (بمعدل أسرع من ارتشاف العظم). تسمح هذه العملية المحافظة على شكل العظم في أثناء نموه. إن إعادة بناء العظم في الأطفال اليافعين نشيطة جداً بمعدل 200 أسرع من معدل إعادة بناء العظم في البالغين. تعد إعادة بناء العظم عملية وظيفية ديناميكية تحدث بشكل تلقائي في أماكن متعددة في الهيكل العظمي وغير مرتبطة بنمو العظم في البالغين.

على الرغم من صلابة العظم فإن العظم شديد التكيف وقادر على تغير بنيته الداخلية استجابة للعديد من الضغوط الممارس عليـــه. إن تبـــدل مواضع الأسنان في عظم الفك

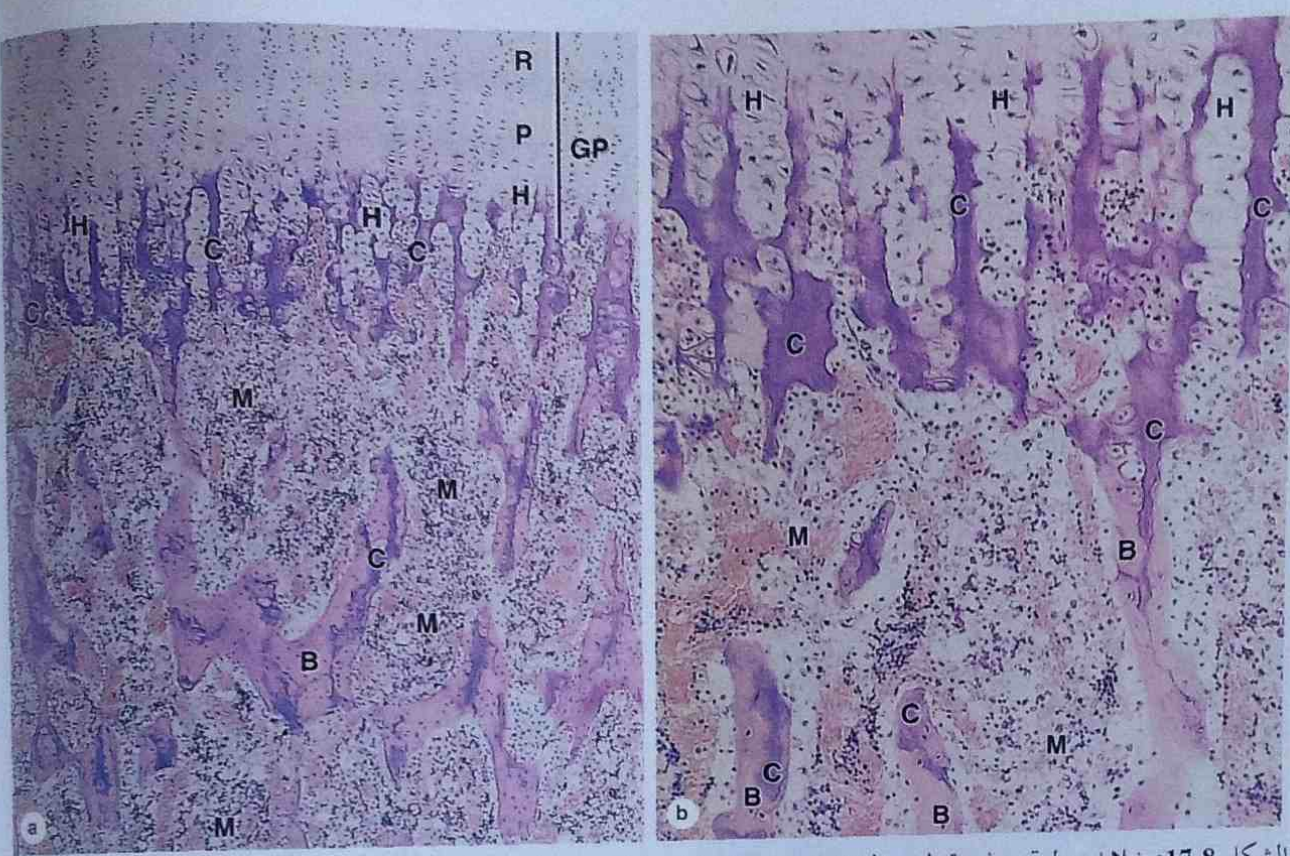


a صورة سينية لليد



b صفيحة مشاشية

الشكل 8-16: صفيحة النمو المشاشية: التوضع ومناطق النشاط. ينفصل مركز التعظم الأولي النامي في جسم العظم الطويل عن مراكز التعظم الثانوية في جميع العظام المتطورة بصفيحة غضروفية تدعى الصفيحة المشاشية. **(a)** يمكن التعرف على الصفائح المشاشية ليد طفل بالأشعة السينية كمناطق نقيانية ذات كثافة منخفضة بين مراكز التعظم الكثيفة. تلعب الخلايا في صفائح النمو المشاشي دوراً في استمرارية إطالة العظام حتـــى يصل الجسم إلى حجمه الكامل. تحدث النشاطات التطورية في الصفيحة المشاشية في مناطق متداخلة ذات سمات نسيجية مميزة. **(b)** تحتوي هذه المناطق ابتداءً من المشاشة إلى جسم العظم على خلايا متخصصة كما يلي: (1) غضروف زجاجي طبيعي، (2) غضروف زجاجي فيه أرومات غضروفية متكاثرة تصطف في جوبات كتجمعات محورية، (3) يتنكس الغضروف وتتضخم صفوف الخلايا ويتكثف المطرق. (4) يتكلس المطرق في المنطقة التـــي تختفي فيها الخلايا الغضروفية، (5) ترتشح أوعية دموية وبانيات العظم جوبات الغضروف القديم وتشكل تجاويف نقي العظم ونسيجاً عظمانياً غير متكلس في العظم الجديد، تكبير 100، صبغة (H&E).

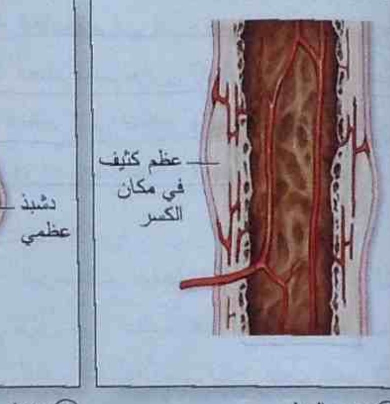


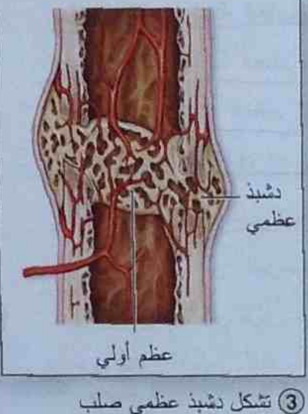
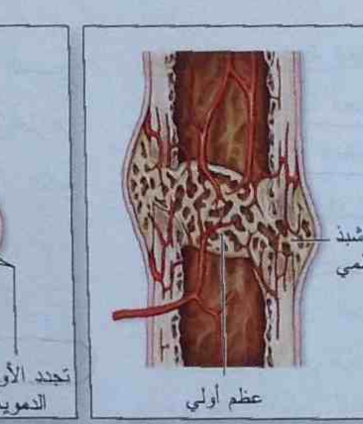
الشكل 8-17: خلايا ومطرق صفيحة النمو المشاشية. (a) يظهر الجزء العلوي من الصورة المجهرية صفيحة نمو (GP) تمثل مناطق من غضروف زجاجي وخلايا غضروفية في مرحلة سكون (R) وخلايا متكاثرة (P) وخلايا متضخمة (H). عندما تنتفخ وتتنكس الخلايا الغضروفية تفرز أنزيم الفوسفاتاز مؤدياً إلى انضغاط المطرق وترسب فوسفات الكالسيوم ليتشكل شويكات متكلسة (C) في مطرق الغضروف القديم. ترتشح أوعية دموية كبيرة ذات جدران رقيقة جوبات شبيهة بالنفق ناجمة عن موت الخلايا الغضروفية المبرمج في جسم العظم والتـــي تبدأ بتحويل الفراغات إلى تجاويف نقي عظم (M). يتقدم سمحاق العظم الداخلي مع بانيات العظم من مركز التعظم الأولي في جسم العظم وتغطي بانيات العظم شويكات الغضروف المتكلس وتفرز طبقات من نسيج عظمانـــي غير متكلس مشكلةً مطرقاً داعماً يمثل إلى حد كبير عظماً أولياً محبوكاً (B)، تكبير 40، صبغة (H&E). (b) يظهر التكبير العالي تفاصيل الخلايا وشويكات المطرق في مناطق التضخم (H) والتكلس. تتغير الخواص التلوينية للمطرق بوضوح بهذه العملية: أولاً عندما ينضغط المطرق ويبدأ بالتكلس (C) وثانياً عندما يتشكل نسيج عظمانـــي غير متكلس وعظم (B). تشكل الفراغات الكبيرة بين شويكات المطرق المتكلس تجويف نقي العظم (M). يحتوي النقي على كريات حمر أيوزينية التلون وتكدسات من سلائف الكريات البيضاء قعدية التلون. إن تجويف نقي العظم هو المكان الرئيس لتشكل خلايا دم في البالغين، تكبير 100، صبغة (H&E).

الناجمة عن الضغوط الجانبية لأجهزة التقويم السنية مثالاً نموذجياً على تكيف العظم. يتشكل عظم جديد في الجانب الذي يتعرض للشد بينما يرتشف العظم في الجهة المقابلة التـــي يمارس عليها الضغط وبهذه الطريقة تتغير أماكن الأسنان ضمن عظم الفك في أثناء إعادة بناء العظم.

تنمو عظام القحف بشكل أساسي نتيجة تشكل نسيج عظمي عن طريق سمحاق العظم الخارجي بين الدوروز العظمية وسطح العظم الخارجي. يحدث ارتشاف بنفس الوقت في السطح الداخلي. تسمح خاصية تكيف العظم استجابةً لنمو الدماغ إلى تشكل جمجمة ذات حجم مناسب. إذا لم يتطور الدماغ بشكل كامل فسوف تكون الجمجمة صغيرة الحجم أو قد تكون أكبر من الحجم الطبيعي في الشخص الذي يعانـــي من موه الرأس (استسقاء الرأس)، وهو اضطراب يتميز بتراكم غير طبيعي للسائل الدماغي الشوكي وتوسع بطينات الدماغ.

يمتلك العظم مقدرة كبيرة على الترميم والتجدد نظراً لاحتوائه على خلايا جذعية مُولدة في سمحاق العظم الداخلي والخارجي وغزارته بالتروية الدموية. يتم ترميم الكسور والإصابات العظمية الأخرى بشكل فعال نتيجة نشاط الخلايا وعمليات إعادة بناء العظم. تُملأ فراغات أو ثغرات العظم الناجمة عن العمل الجراحي بعظم جديد عند بقاء نسيج السمحاق الخارجي المجاور سليماً.





④ تجدد العظم ③ تشكل دشبذ عظمي صلب ② تشكل دشبذ من غضروف ليفي لين ① تشكل ورم دموي في الكسر

الشكل 8-18: الصفات الرئيسة لترميم العظم المكسور. يحصل الترميم على عدة مراحل بآليات موضعية تحدث عادة في أثناء إعادة بناء العظم: **(1)** تتمزق الأوعية في مكان الكسر ويخرج الدم ويتخثر ليشكل ورماً دموياً كبيراً في الكسر. **(2)** يُزال الورم الدموي بالبلاعم ويستبدل بكتلة نسيجية لطليعة الدشبذ غنية جداً بالكولاجين والأرومات الليفية تشبه غضروف ليفي هش. يتواصل إعادة بناء سمحاق العظم الخارجي إذا كان مكسوراً فوق النسيج. **(3)** ترتشح أوعية دموية نامية وبانيات العظم طليعة الدشبذ ويستبدل الغضروف الليفي في الأسابيع القليلة اللاحقة بشكل تدريجي بترابيق من عظم أولي مشكلاً دشبذاً صلباً في المنطقة الأصلية للكسر. **(4)** يعاد بناء العظم الأولي بعدها بعظم كثيف وعظم اسفنجي يتواصل مع المناطق المتاخمة غير المتضررة ويعاد تأسيس جملة وعائية وظيفية.

التطبيق الطبي

عند حدوث كسر في العظم، تتمزق الأوعية الدموية وتموت خلايا العظم المجاورة للكسر. ينتج عن الأوعية الدموية المتضررة نزف موضعي وتشكل خثرة دموية.

تزول الخثرة الدموية فيما بعد بوساطة البلاعم ويرتشف مطرق العظم المجاور بكاسرات العظم. يتكاثر سمحاق العظم الداخلي والخارجي في موضع الكسر بكثافة، ينتج عنه تشكل نُشُبْذ Callus هش يشبه الغضروف الليفي يحيط بالكسر ويغطي نهايتـــي العظم المكسور (الشكل 8-18).

يتشكل بعد ذلك نسيج عظمي أولي عن طريق التعظم داخل الغشائي وداخل الغضروفي. ينتج عن الترميم تشكل ترابيق غير منتظمة في العظم الأولي تعمل على دمج نهايتي العظم المكسور بشكل مؤقت مشكلةً دشبذاً عظمياً صلباً Bone callus (الشكل 8-18).

تسبب الضغوط الممارسة على العظم في أثناء الترميم وعودة المريض إلى نشاطه تدريجياً إعادة بناء الدشبذ العظمي الصلب. يرتشف العظم الأولي بعد ذلك تدريجياً ويُستبدل بنسيج عظمي ثانوي. يعود العظم إلى بنيته الأصلية دون أن يترك ندبة بخلاف الأنسجة الضامة التي تترك ندبة.

الدور الاستقلابي للنسيج العظمي

Metabolic Role of Bone Tissue

إن شوارد الكالسيوم ضرورية جداً لنشاط العديد من الأنزيمات والبروتينات الأخرى. تعمل شوارد الكالسيوم كوسيط في التصاق الخلايا وحركات الهيكل الخلوي والإخراج الخلوي ونفوذية الغشاء ووظائف أخرى في خلايا الجسم. يحتوي الهيكل العظمي على 99% من إجمالي الكالسيوم في الجسم ويعد مخزناً لشوارد الكالسيوم على شكل بلورات هيدروكسي أبيتات. عموماً، تركيز الكالسيوم في الدم ثابت جداً نتيجة التبادل المستمر بين كالسيوم الدم وكالسيوم العظام.

تتمثل الآلية الرئيسة في رفع مستوى الكالسيوم في الدم بتحرر شوارد الكالسيوم من بلورات هيدروكسي أبيتات إلى السائل الخلالي ويحدث هذا بشكل أساسي في العظم الإسفنجي. تتلقى الصفائح العظمية الفتية خفيفة التكلس الموجودة حتـــى في عظام الأشخاص البالغين (نتيجة إعادة بناء العظم بشكل مستمر) الكالسيوم وتحرره بسهولة كبيرة، تلعب هذه الصفائح العظمية دوراً هاماً في المحافظة على تركيز الكالسيوم في الدم أكثر من الصفائح العظمية الكهلة المتكلسة والتـــي يتمثل دورها في الحماية والدعم.

يلعب تأثير هرمونين أساسيين دوراً في عملية تحرر الكالسيوم من بلورات هيدروكسي أبيتات، يعمل هرمون جـــارات الدرق على رفع مستوى الكالسيـــوم المنخفض في

الدم ويستهدف بانيات العظم إذ يثبط إفراز النسيج العظمانـــي غير المتكلس والحويصلات المطرقية ويحفزها على إفراز بروتين نظير صماوي يدعى العامل المنبه لكاسرات العظم الذي يعزز ارتشاف مطرق العظم وتحرير الكالسيوم. يثبط هرمون الكالستونين Calcitonin المفرز من الخلايا المجاورة للجريبات في الغدة الدرقية كاسرات العظم مؤدياً إلى بطء ارتشاف المطرق وانخفاض مستويات الكالسيوم في الدم بشكل تدريجي.

التطبيق الطبي

بسبب أن تركيز الكالسيوم في الدم والأنسجة يجب أن يبقى ثابتاً دائماً لذا يؤدي العوز للكالسيوم الغذائي إلى تحرير الكالسيوم من العظام وتصبح أكثر عرضة للكسر عند حدوث تحرر كثيف للكالسيوم.

يسبب فرط نشاط جارات الدرق تحرر الكالسيوم من العظام بزيادة نشاط كاسرات العظم التي تسبب ارتشاف شديد في العظم وارتفاع نسبة الكالسيوم والفوسفور في الدم وترسبات غير طبيعية للكالسيوم في الكليتين وجدر الشريانية.

*يحدث العكس في مرضى **تصخر العظم** osteopetrosis الذي يعزى إلى خلل في كاسرات العظم والذي يؤدي إلى فرط في نمو العظام وزيادة سماكتها وقساوتها مسببةً طمس تجاويف نقي العظم وإعاقة تشكل خلايا الدم الذي يؤدي إلى فقر الدم وفقدان الكريات البيضاء.*

العوز الغذائي وإعادة بناء العظم

في أثناء فترة النمو، العظام حساسة جداً للعوامل الغذائية إذ يؤدي نقص الكالسيوم إلى تكلس غير كامل في الجزء العضوي للمطرق نتيجة عدم وجود كالسيوم في الغذاء أو نتيجة فشل في إنتاج هرمون طليعة فيتامين D الذي يلعب دوراً هاماً في امتصاص الكالسيوم والفوسفور في الأمعاء الدقيقة.

*يسبب نقص الكالسيوم في الأطفال مرض **الكساح** Rickets مرض يتصف بعدم تكلس مطرق العظم بشكل طبيعي وتصبح الصفيحة المشاشية مشوهه تحت تأثير وزن الجسم والنشاط العضلي. كما تتوقف عمليات التعظم ويحدث تشوهه في شكل العظم وتباطؤ بنموه.*

*يؤدي نقص الكالسيوم في البالغين إلى **لين العظام** Osteomalacia الذي يتصف بعدم تكلس العظام الجديدة وتحرر جزئي للكالسيوم في المطرق المتكلس. يجب عدم الخلط بين لـين العظم و**هشاشة العظم** Osteoporosis فلين العظم يتميز بنقص كمية الكالسيوم في كل وحدة من مطرق العظم، بينما تتميز هشاشة العظم بعدم توازن إعادة بناء الهيكل العظمي ويطغى ارتشاف العظم على تشكله وتكثر هشاشة العظم في المرضى عديمي الحركة وعند انقطاع الطمث في النساء.*

تأثير الهرمونات على العظم

*يوجد العديد من الهرمونات إضافة لهرمون جارات الدرق والكالستونين التي تؤثر على العظم. يحفز هرمون النمو المفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية على إنتاج عامل النمو الشبيه بالأنسولين-1 أو سوماتوتروبين (IGF-1) من الكبد الذي يمتلك تأثيراً محفزاً لنمو العظم بشكل عام وخاصة على نمو الغضروف المشاشي. يؤدي نقص هرمون النمو خلال سنوات النمو إلى **قزامة نخامية** Pituitary dwarfism بينما يسبب فرط إفرازه زيادة في طول العظام مؤدياً إلى **العملقة** Gigantism. إن زيادة كمية IGF-1 لا تسبب زيادة نمو العظم في عظام البالغين لعدم وجود غضاريف مشاشية ولكن يلاحظ زيادة سماكة العظم نتيجة نمو سمحاق العظم الخارجي. يؤدي زيادة هرمون النمو عند البالغين إلى **ضخامة عظمية** Acromrgaly مرض يظهر بشكل أساسي في العظام الطويلة تصبح سميكة جداً.*

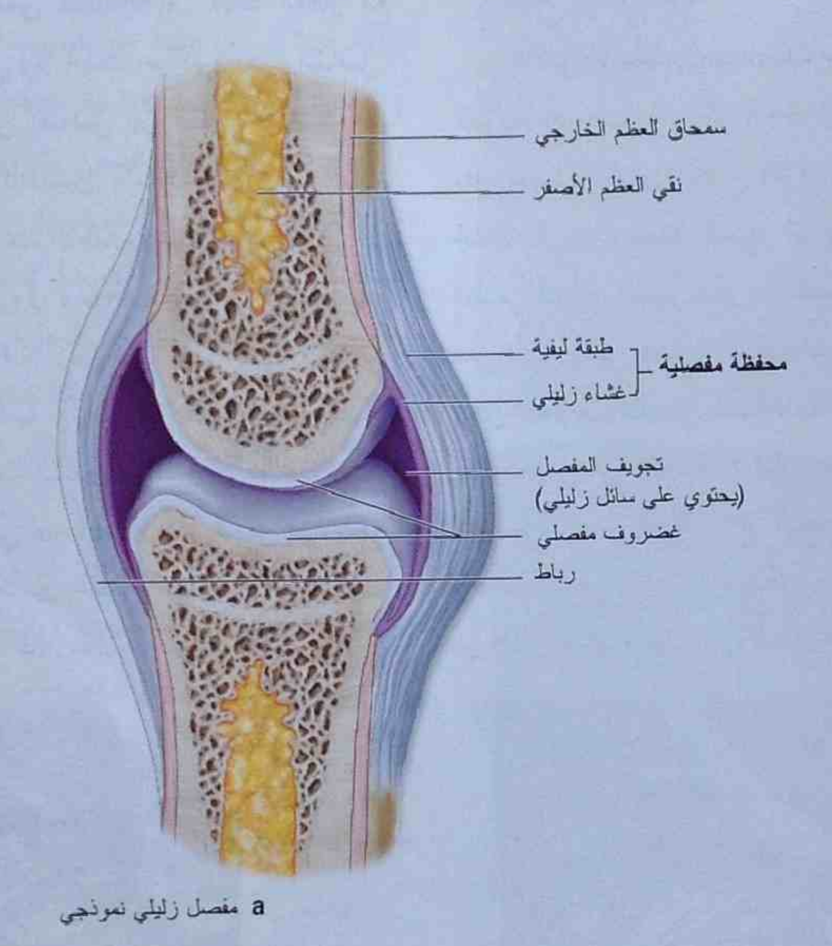
تمتلك الهرمونات الجنسية الذكرية (الاندروجين) والأنثوية (الاستروجينات) تأثير معقد على النسيج العظمي، عموماً لها دور محفز على تشكيل العظم وتؤثر على زمن ظهور وتطور مراكز التعظم وتسريع انغلاق المشاشات.

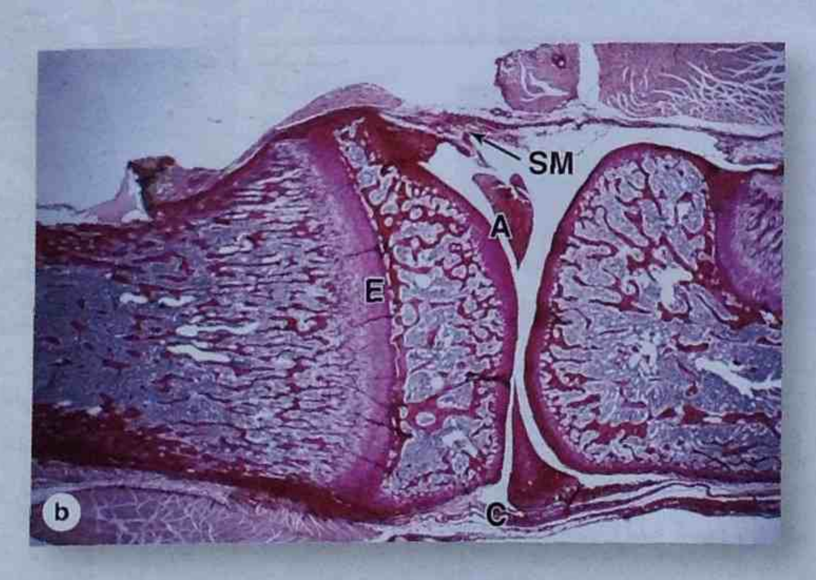
أورام العظام

إن مصدر السرطان يعود مباشرة إلى خلايا العظم وهي غير شائعة وتشكل 0.5% من وفيات السرطان. إلا شكلاً منه يدعى سرطان العظم (ساركوما العظم) ينشأ من بانيات العظم. يعد الهيكل العظمي مكان لانتشار العديد من الأورام الخبيثة التي تنشأ من أعضاء أخرى في الجسم وأكثرها شيوعاً أورام الثدي والرئتين والبروستات والكلية والدرق.

المفاصل Joints

مناطق من نسيج ضام تغطى وتحيط بالعظام تعمل على تثبيت العظام ببعضها وتحدد نوع ودرجة الحركة بين العظام. يمكن تصنيف المفاصل إلى **مفاصل زليلية** Diarthroses تسمح بحركة حرة للعظام و**مفاصل ليفية** Synarthroses لا تسمح بحركة العظام أو بحركة محدودة جداً. يوجد ثلاثة أنواع من المفاصل الليفية حسب نوع النسيج الذي يربط السطوح العظمية:





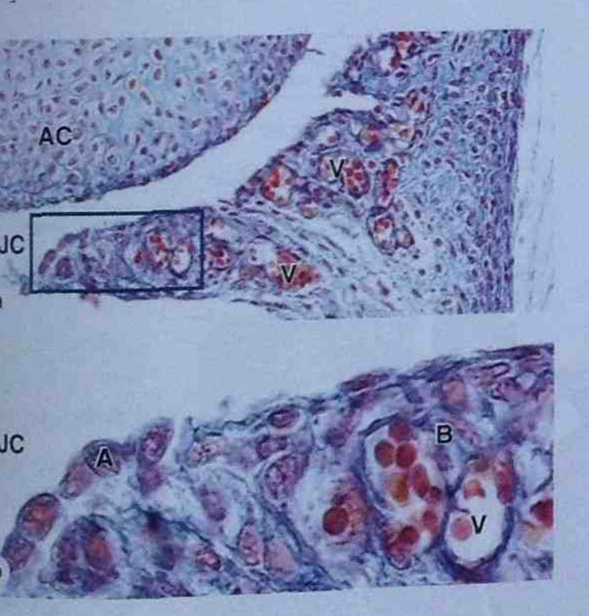
الشكل 8-19: المفاصل الزليلية. مفاصل تسمح بحرية الحركة للعظام المرتبطة مع بعضها كمفصل الركبة والمرفق ومفاصل الأصابع. **(a)** رسم تخطيطي يظهر مكونات المفاصل الزيلية التـي تشمل: (1) محفظة متواصلة مغطاة برباط يندغم بسمحاق الغضروف الخارجي لكلا العظمين. (2) تجويف زليلي أو تجويف مفصلي مبطن بغشاء زليلي يحتوي على سائل زليلي يعمل كمزلق. (3) غضروف مفصلي يغطي نهايات المشاشات. **(b)** مقطع طولي في مفصل زليلي لعظام طويلة نامية يوضح محفظة (C) بالقرب من حدود صفائح النمو المشاشية (E) التـي يحدث فيها التعظم داخل الغضروفي. كما يُظهر غضروف مفصلي (A) وطيات الغشاء الزليلي (SM) التـي تمتد بشكل واضح في تجويف المفصل من النسيج الضام في المحفظة وتنتج سائلاً زليلياً. تكبير 10، صبغة PSH stain.

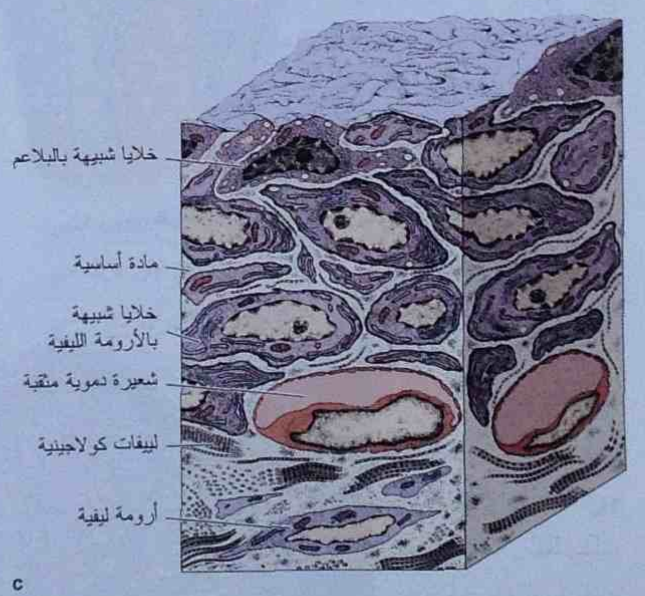
• **مفاصل التحام عظمي** Synostosis: تتحد العظام مع بعضها بنسيج عظمي ولا تحدث حركة في هذه المفاصل. يوجد هذا النوع من المفاصل بين عظام الجمجمة عند الأشخاص البالغين المتقدمين بالعمر بينما ترتبط عظام الجمجمة مع بعضها عند الأطفال بنسيج ضام كثيف.

• **مفاصل التحام غضروفي** Synchondroses: تتحد العظام مع بعضها بغضروف زجاجي. توجد في الصفائح المشاشية للعظام النامية وأيضاً في نقطة اتصال الضلع الأول بعظم القص عند البالغين وتسمح بحركة محدودة.

• **مفاصل التحام ليفي** Syndesmosis: تتحد العظام مع بعضها بوساطة رباط بين عظمي من نسيج ضام كثيف أو غضروف ليفي كالارتفاق العانـي (الشكل 7-1) وتسمح بحركة محدودة.

المفاصل الزليلية Diarthroses هي مفاصل تربط العظام الطويلة مع بعضها (الشكل 8-19) وتسمح لها بحرية الحركة مثل مفصل الركبة والكوع (المرفق). في المفاصل الزليلية، تحافظ الأربطة ومحفظة النسيج الضام الكثيف على الترتيب الطبيعي للعظام. يُغلف التجويف المفصلي محكم السد المحتوي على سائل زليلي عديم اللون شفاف لزج بمحفظة ليفية. لا يبطن التجويف المفصلي بظهارة ولكن بنسيج ضام كثيف متخصص يدعى **الغشاء الزليلي** Synovial memebrane يمتد منه طيات وزغابات داخل التجويف ويفرز سائلاً زليلياً لزجاً. ينشأ من بلازما الدم ولكن يحتوي على تراكيز عالية من حمض الهيالورونيك الذي تفرزه خلايا الغشاء الزليلي.

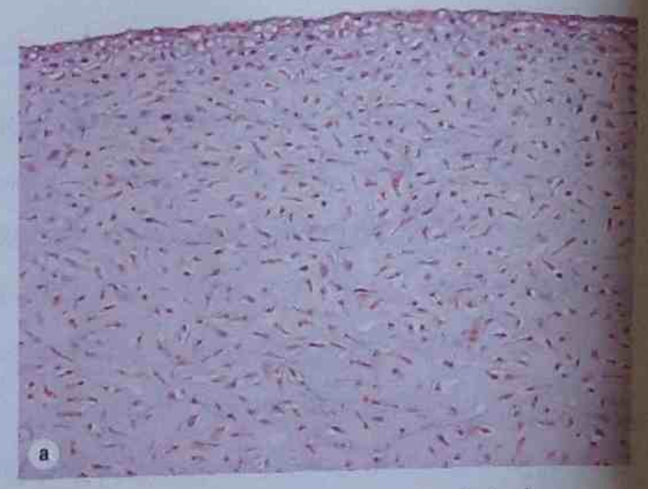


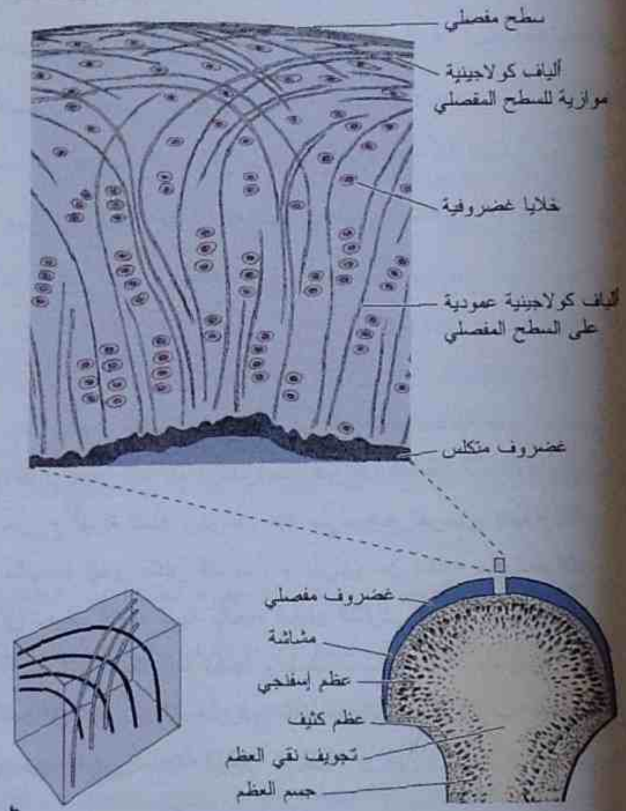


الشكل 8-20: الغشاء الزليلي. نسيج ضام متخصص يبطن محافظ المفاصل الزليلية وعلى تماس بالسائل الزليلي المزلق ومسؤول بشكل أساسي عن ترميم المفصل. (**a**) صورة مجهرية تُظهر طيات بارزة للغشاء الزليلي في مفصل الغضروف (JC) غنية بالأوعية الدموية (V). يحيط بتجويف المفصل بالغضروف المفصلي (AC). تكبير 100، صبغة، ثلاثي كروم لمارلوي. (**b**) تكبير العالي لشكل (**a**) يُظهر طية غزيرة جداً بالأوعية الدموية ونوعين من الخلايا الزليلية المتخصصة. يوجد في سطح النسيج الملامس للسائل الزليلي العديد من خلايا **زليلية شبيهة بالبلاعم تدعى الخلايا الزليلية نمط** (**A**) دائرية الشكل تنشأ من الوَحيدات الدموية. هذه الخلايا ترتبط بالمخلفات النسيجية وتلتهمها وتزيلها من السائل الزليلي وغالباً ما تشكل هذه الخلايا طبقة على سطح الغشاء الزليلي (A) تشبه ظاهرياً الخلايا الظهارية ولكن لا تحتوي على صفيحة قاعدية، لا ترتبط الخلايا مع بعضها بارتباطات خلوية. أما النوع الثانـي فهو **خلايا زليلة شبيهة بالأرومات الليفية وتدعى الخلايا الزليلية نمط** (**B**) تنشأ من الخلايا المتوسطة وهي متخصصة بتصنيع حمض الهيالورونيك والمكونات الأخرى للمادة الأساسية. يدخل حمض الهيالورونيك مع البلازما الدموية المرتشحة من العديد الشعيرات الدموية المثقبة إلى السائل الزليلي وتملؤه ثانية. تكبير 400. (**c**) رسم تخطيطي يبين صفات البنية الدقيقة للغشاء الزليلي. يوجد بالإضافة إلى الخلايا الزليلية الشبيهة بالأرومة الليفية والشبيهة بالبلاعم ألياف كولاجينية ومكونات النسيج الضام النموذجية الأخرى. لا تحتوي هذه الخلايا على صفيحة قاعدية ولا تملك الصفات البنيوية الدقيقة الأخرى للخلايا الظهارية إلا أنها تشبهها ظاهرياً. تسهل الشعيرات الدموية المثقبة عملية تبادل المواد بين الدم والسائل الزليلي.

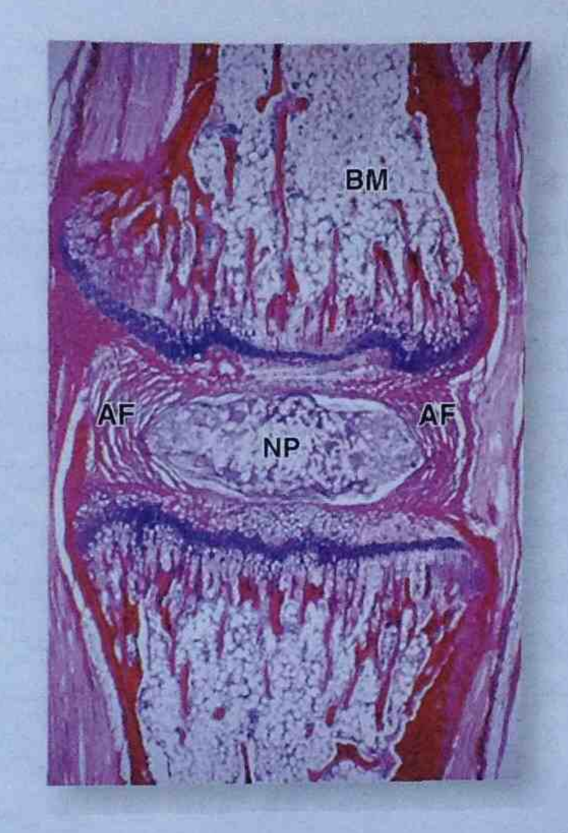
يحتوي الغشاء الزليلي أو الطبقة الزليلية على مناطق بارزة فيها أنواع مختلفة من النسيج الضام (فجوي وليفي وشحمي) في المفاصل الزليلية المختلفة. إن سطح النسيج الملامس للسائل الزليلي غنـــي بالتروية الدموية مع العديد من الشعيرات الدموية المثقبة ونوعين من خلايا زليلية متخصصة ذات وظائف ومنشأ مختلف (الشكل 8-20). خلايا زليلية على اتصال مع التجويف الزليلي دائرية تقوم ببلعمة وإزالة الأنقاض البالية (المتآكلة) من السائل الزليلي، يوجد بين الشعيرات الدموية أرومات ليفية زليلية متخصصة بإنتاج غليكوزأمينوغليكان طويل غير مكبرت يتمثل بحمض الهيالورونيك وإفراز مكونات المادة الأساسية الأخرى. ترتشح الغليكوزأمينوغليكانات وبلازما الدم عبر الغشاء الزليلي إلى السائل الزليلي وهو سائل شبه جلاتينـــي لزج يعمل على تزليق المفصل ويقلل احتكاك السطوح الداخلية ويزود الغضروف المفصلي الخالي من الأوعية الدموية بالمواد الغذائية والأوكسجين.

تتوضع الألياف الكولاجينية في الغضروف المفصلي الزجاجي كأقواس قممها في السطح المكشوف. بخلاف الغضاريف الأخرى لا يحتوي هذا الغضروف على سمحاق الغضروف (الشكل 8-21). يساعد ترتيب (انتظام) الألياف الكولاجينية في الغضاريف المفصلية في توزع القوى المتولدة عن الضغط الممارس بشكل متساوٍ على المفاصل. تلعب مرونة الغضروف المفصلي دوراً ماصاً للضغوطات الميكانيكية المتقطعة التـــي تخضع لها العديد من المفاصل.





الشكل 8-21: غضروف مفصلي. (**a**) تتكون السطوح المفصلية للمفاصل الزليلية من غضروف زجاجي خالٍ من سمحاق غضروفي. تكبير 400، صبغة (H&E). (**b**) الرسم التخطيطي العلوي يوضح توضع الألياف الكولاجينية، تكون الحزم في البداية عمودية ثم تنثنـــي تدريجياً مشكلة قوساً عريضاً موازياً لسطح الغضروف. تتوضع في أعماق الغضروف خلايا غضروفية تنتظم في صفوف شاقولية. الخلايا الغضروفية السطحية مسطحة وغير منتظمة التوضع. يُظهر الجزء السفلي اليساري من (**b**) رسماً ثلاثي الأبعاد للألياف الكولاجينية في الغضروف المفصلي. تملأ تجمعات من البروتيوغليكانات المرتبطة بحمض الهيالورونيك والكولاجين الفراغ بين شبكة الليف الكولاجينـــي وترتبط بكمية كبيرة من الماء. يعمل التجمع الكبير للغليكوزأمينوغليكانات كنابض بيوميكانيكي في الغضروف المفصلي. عند ممارسة الضغط يخرج الماء من مطرق الغضروف إلى السائل الزليلي. عند قذف الماء إلى الخارج يحدث تنافر الكتروستاتيـــي لمجموعات الكبريت والكاربوكسيل سالبة الشحنة في الغليكوزأمينوغليكانات، مما يؤدي إلى انفصال الغليكوزأمينوغليكانات مرة أخرى لذا تتشكل فراغات لعودة الماء. عند تحرر الضغط يعود الماء إلى السائل الخلالي في المطرق المكون من الغليكوزأمينوغليكانات. تلعب حركة الماء المستمرة الناتجة عن استخدام المفصل بشكل مستمر دوراً أساسياً في تغذية المفصل وتسهل تبادل الأوكسجين وثانـــي أوكسيد الكربون والجزيئات الأخرى بين السائل الزليلي و الغضروف المفصلي.



الشكل 8-22: القرص بين الفقاري. مقطع في ذيل جرذ يبين قرصاً بين فقاري صغير وفقرتين متجاورتين. يتكون كل قرص من طبقات مركزية التوضع من غضروف ليفي يشكل حلقة ليفية تحيط بنواة لبية. تحتوي النواة اللبيبة على خلايا متناثرة متبقية من الحبل الظهري الجنينـــي مغموسة في مطرق غزير شبه جلاتينـــي. تمتلك الأقراص بين الفقارية نفس المكونات في الإنسان وتعمل بشكل أساسي كماص للصدمات في العمود الفقري وتسمح بحرية حركة العمود الفقري. تكبير 40، صبغة (PT).

تُشاهد نفس الآلية في الأقراص بين الفقرية Intervertebral Disks (الشكل 8-22)، وهي أقراص سميكة من غضروف ليفي تتوضع بين السطوح المفصلية للفقرات المتتالية. تتكون **الحلقة الليفية** Annulus fibrosus في القرص الفقاري من طبقة خارجية من نسيج ضام وصفائح متداخلة (متراكبة) من غضروف ليفي تنتظم فيه الحزم الكولاجينية بشكل عمودي في الطبقات المتجاورة. تؤمن صفائح الغضروف الليفي المتعددة المحتوية على ألياف كولاجينية نمط I والمنتظمة بدرجة 90 المرونة للقرص بين الفقاري لتمكنه من مقاومة الضغوط التـــي تتولد عن تصادم الفقرات.

تتوضع **النواة اللبية** Nucleus pulposus في مركز الحلقة الليفية وتحتوي على خلايا مبعثرة تنشأ من الحبل الظهري الجنينـــي وبشكل أساسي من مطرق لزج شبه جلاتينـــي غنـــي بحمض الهيالورنيك وألياف كولاجين من نمط II. عند الأطفال تكون النواة اللبية كبيرة إلا أنها تصغر مع تقدم العمر وتُستبدل جزئياً بغضروف ليفي. تمتص النواة اللبية في كل قرص الفقري الصدمة في العمود الفقري.

التطبيق الطبي

يكثر حدوث فتق النواة اللبية في المنطقة الخلفية من القرص الفقري نظراً لقلة حزم الكولاجين في هذه المنطقة مما يؤدي إلى خروج النواة اللبية ويتزامن هذا مع تسطح القرص. نتيجة لذلك غالباً ما يتغير مكان القرص أو ينزلق عن مكانه بين الفقرات. إن تحرك النواة اللبية باتجاه الحبل الشوكي يسبب ضغطاً على الأعصاب مسببة ألماً شديداً واضطرابات عصبية. يتمركز الألم المرافق لانزلاق القرص في المناطق المعصبة بألياف عصبية مضغوطة في المنطقة القطنية السفلية.

9 النسيج العصبي والجهاز العصبي
Nerve Tissue & the Nervous System

يعد الجهاز العصبي أكثر الأجهزة تعقيداً من الناحية النسيجية والوظيفية في الجسم ويتكون من شبكة فيها عدة مليارات من الخلايا العصبية (العصبونات) التي تساندها العديد من الخلايا الداعمة الدبقية. يمتلك كل عصبون مئات الاتصالات مع العصبونات الأخرى لتشكيل جهاز معقد لمعالجة المعلومات وتوليد الاستجابات.

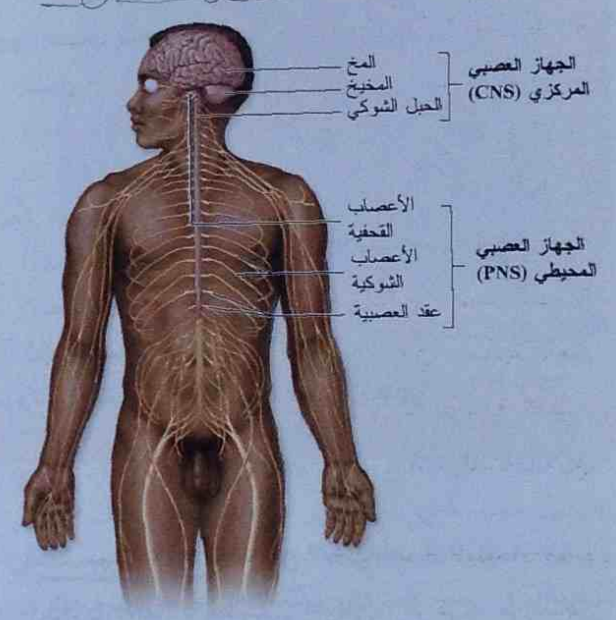
يتوزع النسيج العصبي ضمن الجسم كشبكة اتصالات متكاملة. قسّم علماء التشريح الجهاز العصبي إلى ما يلي:

- **جهاز عصبي مركزي (CNS)** يتكون من الدماغ والحبل الشوكي.
- **جهاز عصبي محيطي (PNS)** يتكون من الأعصاب القحفية والشوكية والمحيطية التي تعمل على نقل الدفعات العصبية من وإلى الجهاز العصبي المركزي (الأعصاب الحركية والحسية على التوالي) **وعقد عصبية**، التي هي تجمعات صغيرة من الخلايا العصبية خارج الجهاز العصبي المركزي (الشكل 9-1 والجدول 9-1).

يتكون الجهاز العصبي المحيطي والمركزي من نوعين من الخلايا: **عصبونات** Neurons أو **خلايا عصبية** Nerve cells تحوي عادة العديد من الاستطالات الطويلة و**خلايا دبقية** Glial cells مختلفة ذات استطالات صغيرة تلعب دوراً في حماية ودعم الخلايا العصبية وتشارك في النشاط والتغذية العصبية والدفاع في الجهاز العصبي المركزي.

تستجيب العصبونات للتغيرات البيئية (المنبهات Stimuli) بتبدل التدرج الشاردي بين السطوح الداخلية والخارجية في أغشيتها. تحافظ جميع الخلايا على تدرج شاردي يدعى بالكمون الكهربائي، ويطلق على الخلايا التي تستطيع تغيير سرعة هذا الكمون استجابةً للمنبهات **خلايا قابلة للتهيج أو خلايا قابلة للاستثارة** Excitable or irritable cells (كالعصبونات والخلايا العضلية وبعض خلايا الغدد). تستجيب العصبونات للمنبهات مباشرةً بعكس التدرج

الشاردي (**زوال استقطاب الغشاء**) الذي ينتشر عادة من المكان الذي يتلقى التنبيه ويسري عبر كامل الغشاء الهيولي للعصبون. يدعى هذا الانتشار **كمون العمل** Action potential أو **موجة زوال الاستقطاب** Depolarization wave أو **التَدَفُّع العصبي** Nerve impulse (سابقاً أطلق عليه **سيالة عصبية**) هو قادر على الانتقال إلى مسافات بعيدة على طول الاستطالات العصبية لنقل مثل هذه الإشارات إلى الخلايا العصبية الأخرى والعضلات والغدد.



الشكل 9-1: البنية العامة للجهاز العصبي. يشمل التقسيم التشريحي الرئيس للنسيج العصبي مكونات الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. يحتوي الجهاز العصبي المركزي على جميع أجزاء الدماغ بما فيها المخ والمخيخ والحبل الشوكي المحمية بعظام القحف وعظام العمود الفقري على التوالي. يتضمن الجهاز العصبي المحيطي **أعصاب** تحتوي على استطالات عصبية طويلة (ألياف) تنشأ من العصبونات المحركة التي تتوضع أجسام خلاياها في الحبل الشوكي واستطالات العصبونات الحسية التي تتجمع على شكل سلسلة من العقد العصبية خارج الحبل الشوكي. الأعصاب المحركة أعصاب صادرة تحمل الدفعات العصبية من الجهاز العصبي المركزي أما الأعصاب الحسية فهي أعصاب واردة تحمل الدفعات العصبية إلى الجهاز العصبي المركزي. تشكل مجموعة محيطية أخرى من العصبونات والألياف العصبية والعقد العصبية جهازاً عصبياً ذاتياً أكثر انتشارا في الجسم غير موضح هنا.

يقوم الجهاز العصبي من خلال إنتاج وتحليل وتحديد أو إتمام معلومات مثل هذه الإشارات العصبية بمايلي: أولاً، المحافظة على استقرار الأوضاع الداخلية للجسم مثل ضغط الدم ومستوى O_2 وCO_2 وpH الغلوكوز والهرمونات في الدم)، ثانياً: المحافظة على الأنماط السلوكية (الأكل والتناسل والدفاع والتفاعل مع الكائنات الحية الأخرى).

تطور النسيج العصبي Development of Nervous Tissue

يتطور النسيج العصبي من الطبقة الجنينية الخارجية، الأديم الظاهر، في بداية الأسبوع الثالث من الحياة الجنينية عند الإنسان (الشكل 9-2). تزداد سماكة الأديم الظاهر أسفل البنية المحورية على طول الجانب الظهري الأوسط للجنين لتشكل ظهارة تدعى **الصفيحة العصبية** Neural plate بإشارات من الحبل الظهري. تشكل الأطراف الجانبية للصفيحة العصبية طيات تنحني باتجاه الأعلى وتنمو باتجاه بعضها إلى المنتصف. تندمج الطيات المتشكلة بعد أيام قليلة وتشكل **الأنبوب العصبي** Neural tube. تعطي خلايا الأنبوب العصبي الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك العصبونات ومعظم الخلايا الدبقية وخلايا البطانة العصبية والخلايا الظهارية في الضفيرة المشيمية.

عند التحام طيات الصفيحة العصبية وانفصال الأنبوب العصبي عن الأديم الظاهر الذي يشكل البشرة، تتشكل مجموعة كبيرة من الخلايا ذات أهمية تدعى **العرف العصبي** Neural crest تنفصل عن الظهارة العصبية وتصبح متوسطية. تهاجر خلايا العرف العصبي بكثافة وتتمايز إلى خلايا في الجهاز العصبي المحيطي وأيضاً إلى عدد من الخلايا غير العصبية.

العصبونات Neurons

تُعد العصبونات أو الخلايا العصبية الوحدة الوظيفية في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. تتكون الخلايا العصبية من ثلاثة أجزاء (الشكل 9-3): **جسم الخلية العصبية** Cell body أو Perikaryon مركز تصنيعي أو تغذوي لكامل العصبون وأيضاً مستقبل للمنبهات، **التغصنات** Dentrites

استطالات متعددة متطاولة متخصصة باستقبال المنبهات من الوسط المحيط أو من الخلايا الظهارية الحسية أو العصبونات الأخرى، **والمحوار** Axon استطالة وحيدة متخصصة بتوليد أو توصيل الدفعات العصبية إلى خلايا أخرى (عصبية، عضلية، غدية). تستقبل المحاوير معلومات من عصبونات أخرى، وخاصة تلك المعلومات التـي تقوم بتحوير انتقال كمونات العمل لتلك العصبونات. يتفرع عموماً الجزء القاصي من المحوار ويشكل تفرعات انتهائية Terminal arborization. ينتهي كل فرع منها بالخلية المجاورة بانتفاخات تدعى **بصلات انتهائية أو أزرار انتهائية** End bulbs (boutons) تتواصل مع الخلايا العصبية الأخرى أو غير العصبية من خلال بنـى تدعى **المشابك** Synapses. تقوم المشابك بنقل الدفعات العصبية إلى الخلايا المجاورة في الدارة العصبية.

يختلف حجم وشكل العصبونات واستطالاتها بشكل كبير. قد تكون أجسام الخلايا العصبية كبيرة ويصل قطرها إلى 150 ميكروناً وبعضها من أصغر خلايا الجسم كأجسام الخلايا الحبيبية في المخيخ بقطر 4-5 ميكرون.

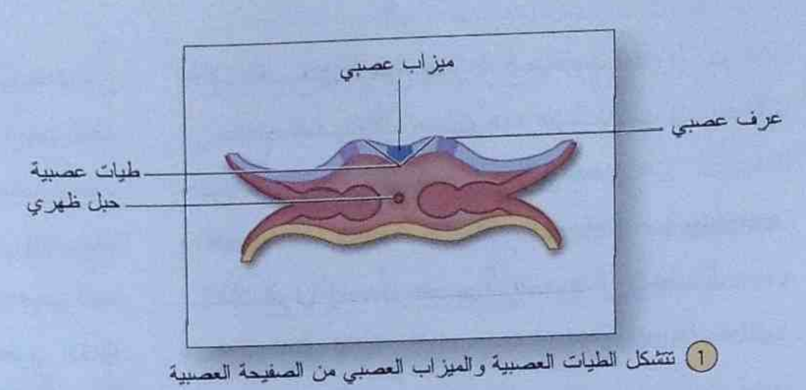
تصنف العصبونات حسب عدد الاستطالات الممتدة من جسم الخلية العصبية إلى مايلي (الشكل 9-4):

- **عصبونات متعددة الأقطاب** Multipolar Neurons: تمتلك محواراً واحداً وتغصنين أو العديد من التغصنات.
- **عصبونات ثنائية القطب** Bipolar Neurons: تمتلك محواراً واحداً وتغصناً واحداً.
- **عصبونات وحيدة القطب أو وحيدة القطب كاذبة** Unipolar or Pseudounipolar Neurons: تمتلك استطالة واحدة تتفرع إلى فرعين بالقرب من جسم الخلية يمتد الفرع الطويل إلى النهاية المحيطية بينما ينتهي الفرع الآخر في الجهاز العصبـي المركزي.

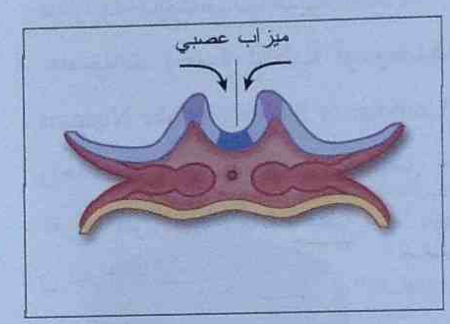
إن معظم العصبونات في الجسم من النوع متعدد الأقطاب. توجد العصبونات ثنائية القطب في العقد العصبية الدهليزية والحلزونية للأذن الداخلية وفي شبكية العين والمخاطية الشمية بينما توجد العصبونات وحيدة القطب الكاذبة في العقد الشوكية (العقد الحسية المتواجدة في

الجدول 9-1: التقسيم البنيوي والوظيفي للجهاز العصبـي

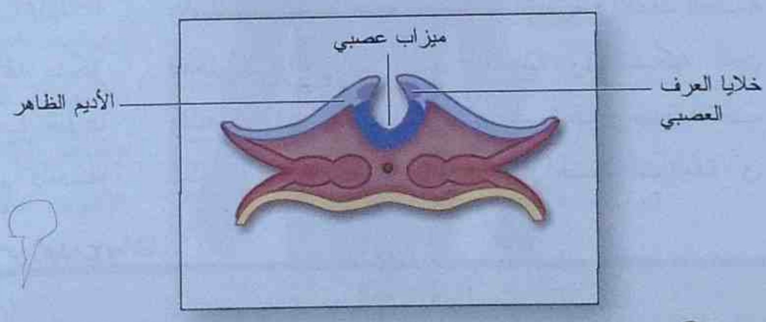
الترتيب (الانتظام)	المكونات	الوصف العام
التقسيم البنيوي		
الجهاز العصبـي المركزي	الدماغ والحبل الشوكي	مركز القيادة يقوم بتحليل وإتمام المعلومات
الجهاز العصبـي المحيطي	الأعصاب والعقد العصبية	يستقبل ويعرض المعلومات من وإلى الجهاز العصبـي المركزي كما يتوسط بعض المنعكسات
التقسيم الوظيفي		
الجهاز العصبـي الحسي	بعض مكونات الجهاز العصبـي المركزي والمحيطي	يشمل جميع المحاوير التـي تنقل الدفعات العصبـي من البنـى المحيطية إلى جهاز العصبـي المركزي
الحسي الجسدي		ينقل الإحساسات من الجلد واللفافات والمفاصل والعضلات الهيكلية
الحسي الحشوي		ينقل الإحساسات من المعدة والأمعاء (الأحشاء)
الجهاز العصبـي الحركي	بعض مكونات الجهاز العصبـي المركزي والمحيطي	يشمل جميع المحاوير التـي تنقل الدفعات العصبية من الجهاز العصبـي المركزي إلى العضلات والغدد
	الحركي الجسمي (الجهاز العصبـي الجسدي)	(التحكم الإرادي للعضلات الهيكلية)
	الحركي الذاتـي (الجهاز العصبـي الذاتـي)	(التحكم اللاإرادي للعضلات الملساء وعضلة القلب والغدد



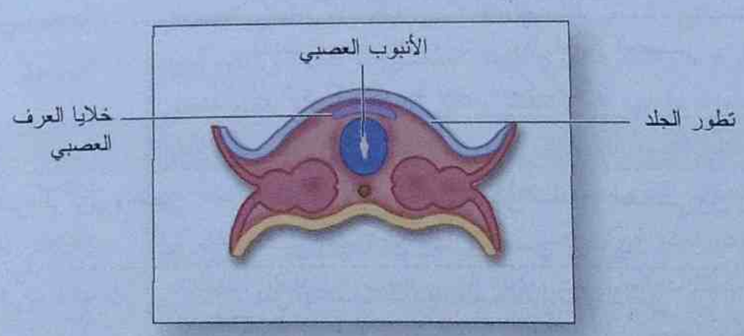
(1) تتشكل الطيات العصبية والميزاب العصبي من الصفيحة العصبية



(2) ترتفع الطيات العصبية وتدنو من بعضها



(3) عند التحام الطيات العصبية يتشكل الأنبوب العصبي والبشرة الجلدية تتباعد خلايا العرف العصبي وتشكل نسيج متوسطي



(4) تتوضع كتلة خلايا العرف العصبي في البداية فوق الأنبوب العصبي المتشكل

الشكل 9-2: التكون العصبي في الجنين المبكر. الرسم التخطيطي العلوي يظهر مقطعاً عرضياً لجنين إنسان بعمر 21 يوماً عندما يكون طوله تقريباً 1 مم بعد إزالة الغشاء الأمنيوسي المحيط بالجنين. لاحظ مقاطع عرضية جنينية تظهر أربع مراحل من تشكل النسيج العصبي الذي يتشكل منه الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. تزداد سماكة الطبقة المتوضعة فوق الأديم الظاهر لتصبح **صفيحة عصبية** تحت تأثير الحبل الظهري المحوري.

تشكل الأجزاء الأخرى للأديم الظاهر البشرة. (1) تتشكل **طيتان جانبيتان** مفصولتان **بميزاب عصبي** في الصفيحة العصبية. (2) تبرز الطيتان وتلتحم مع بعضها في منتصف خط الوسط. (3) يتحول الميزاب العصبي إلى أنبوب عصبي، يزداد حجم الأنبوب العصبي ويشكل النهاية القحفية ويتضيق أكثر في النهاية الخلفية ويعطي الجهاز العصبي المركزي.

ينفصل الأنبوب العصبي المتشكل عن الأديم الظاهر عند التحام الطيات العصبية.

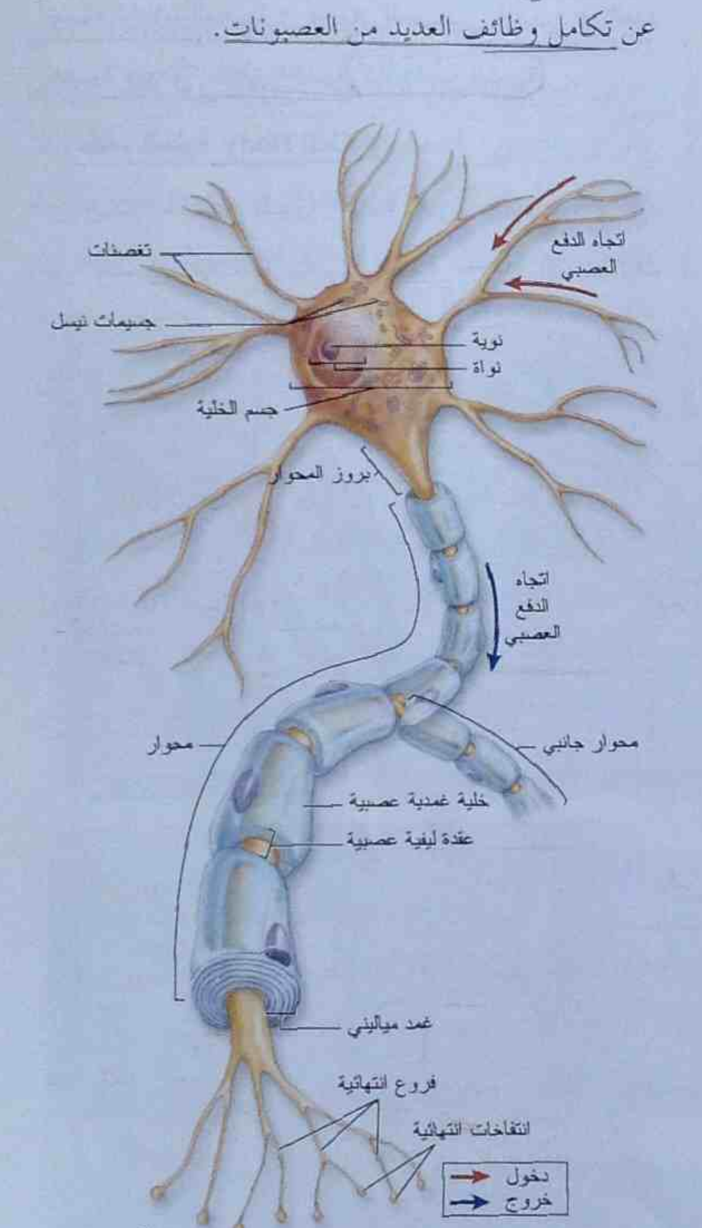
تنفصل مجموعة من الخلايا العصبية وتصبح كتلة من خلايا متوسطية يطلق عليها **العرف العصبي**. (4) تتوضع خلايا العرف العصبي في البداية بين الأنبوب العصبي والبشرة وتبدأ بالهجرة إلى الجانبين. تشكل خلايا العرف العصبي عقد عصبية حسية وكافة الخلايا الأخرى في الجهاز العصبي المحيطي وتساهم في تشكيل العديد من البنى المتطورة الأخرى كالخلايا الميلانينية وطبقات السحايا حول الدماغ وخلايا لب غدة الكظر وخلايا الأسنان وغضروف الرأس.

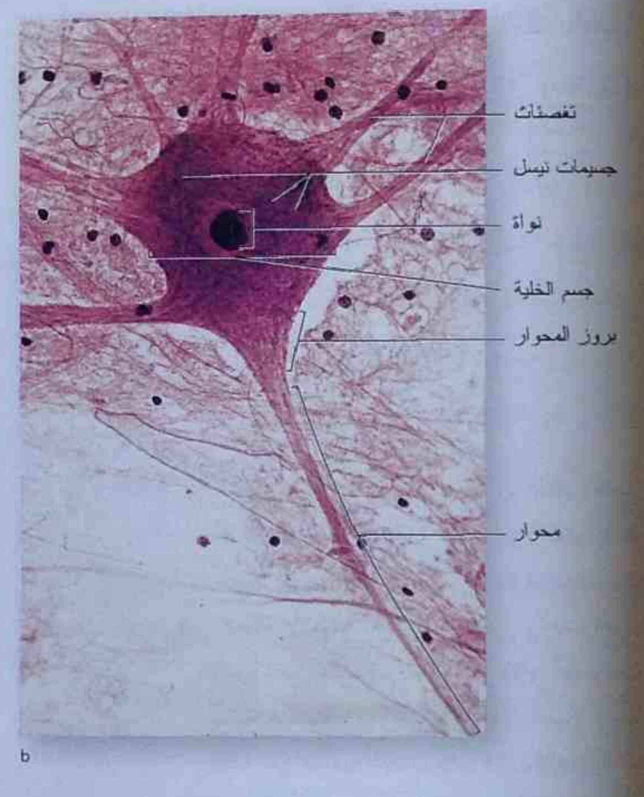
الأعصاب الشوكية) وأيضاً في معظم العقد العصبية القحفية. لا يمكن تصنيف العصبونات بالفحص العياني نظراً لندرة مشاهدة انبثاق الاستطالات من أجسام العصبونات في مقاطع الأنسجة العصبية ولكن من السهولة تذكر الأماكن الرئيسة لهذه الأنواع البنيوية.

تقسم العصبونات حسب دورها الوظيفي إلى (الشكل 9-1): **عصبونات حركية (صادرة)** Motor (efferent) Neurons تسيطر على الأعضاء المُستَفعَلة كالألياف العضلية

والغدد داخلية وخارجية الإفراز، **وعصبونات حسية (واردة)** Sensory (afferent) Neurons: مسؤولة عن استقبال المنبهات الحسية من الوسط المحيط وداخل الجسم.

عصبونات متوسطة (ما بين العصبونات) Interneurons: تشكل هذه العصبونات اتصالات مع العصبونات الأخرى وشبكات وظيفية معقدة أو دارات عصبية (كما في شبكية العين). يزداد عدد وتعقيدات العصبونات المتوسطة في أثناء مرحلة تطور الثديات بشكل كبير. لا تعزى الوظائف المتطورة في الجهاز العصبي المركزي إلى دارات بسيطة لعصبونين أو ثلاثة وإنما تعتمد على تفاعلات معقدة ناجمة عن تكامل وظائف العديد من العصبونات.





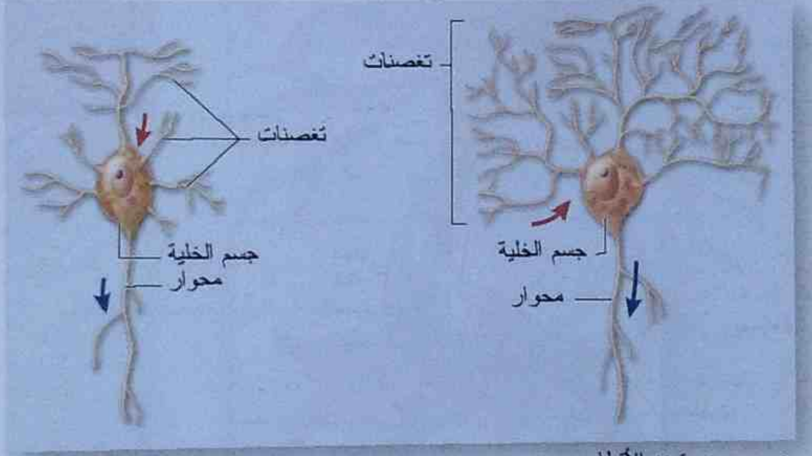
الشكل 9-3: المكونات البنيوية للعصبون. (**a**) بنية نموذجية لعصبون له صفات العصبون المحرك يبين الأجزاء الرئيسة الثلاثة بوضوح. **جسم الخلية**. كبير الحجم يحتوي نواة كبيرة فيها كروماتين حقيقي ونوية متطورة جداً. يحتوي جسم الخلية على مادة أليفة اللون أو أجسام نيسل تمثل كتلاً كبيرة من جسيمات ريبية متعددة حرة وشبكة هيولية خشنة تشير إلى معدل تصنيع البروتينات في العصبون. **تغصنات**. تمتد العديد من التغصنات الصغيرة من جسم الخلية العصبية وتحمل معلومات من عصبونات أخرى. **المحوار**. يحمل الدفعات العصبية من جسم الخلية ويُغطى بغمد ميالينـــي مكون من خلايا أخرى. تشير الأسهم إلى اتجاه الدفعات العصبية. يوجد في نهايات المحاوير عادةً العديد من الفروع الصغيرة تدعى تفرعات انتهائية وينتهي كل تفرع انتهائي بانتفاخ نهائي يدعى زراً أو بصلة انتهائية تشكل اتصالاً وظيفياً (مشبك) مع عصبون آخر. قد تتفرع المحاوير إلى فروع صغيرة قريبة من أجسام الخلايا تدعى بالفروع الجانبية والتـــي تشكل اتصال مع مجموعة أخرى من الخلايا. (**b**) صورة مجهرية لعصبون محرك كبير يُظهر جسماً كبيراً لخلية عصبية ومحواراً طويلاً والعديد من التغصنات المنبثقة منها. يمكن مشاهدة مادة أليفة اللون منتشرة بشكل منتظم في كامل جسم الخلية بوضوح إضافة إلى عناصر الهيكل الخلوي في الاستطالات. تكبير 100، صبغة (H&E).

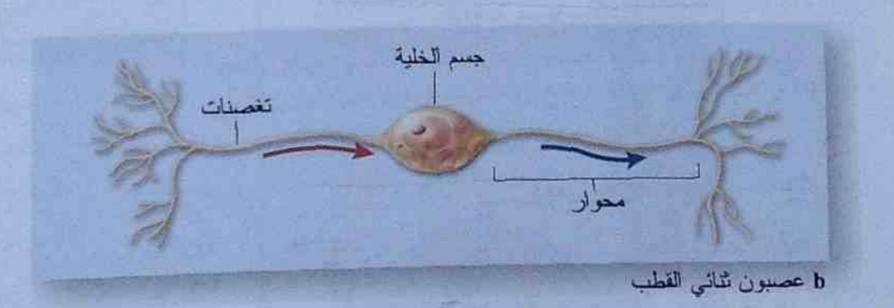
توجد أجسام الخلايا العصبية في المادة الرمادية بينما تحتوي المادة البيضاء على استطالات عصبية دون الأجسام في الجهاز العصبـــي المركزي. تعود تسمية المادة الرمادية والبيضاء إلى شكلها في المقاطع النسيجية غير الملونة. توجد أجسام الخلايا العصبية في الجهاز العصبـــي المحيطي في العقد العصبية وبعض المناطق الحسية (كالمخاطية الشمية).

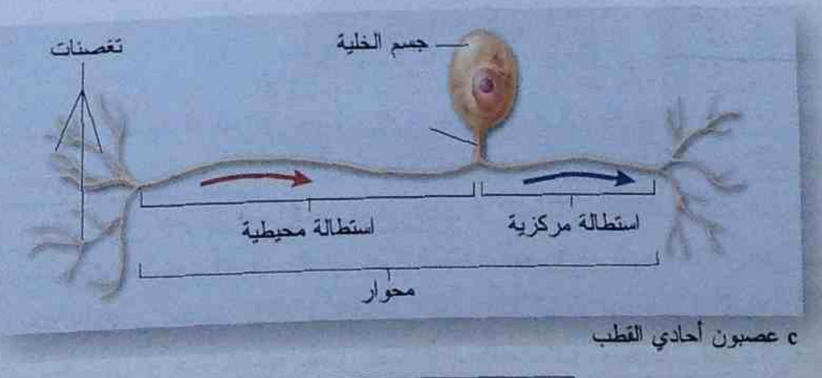
جسم الخلية Cell Body

جسم الخلية أو المنطقة المحيطة بالنواة Perikaryon جزء من العصبون فيه نواة وهيولى محيطية ما عدا الاستطالات (الشكل 9-3). هو مركز تغذوي أساسي للعصبون. كما أن معظم أجسام العصبونات تستقبل أيضاً عدداً كبيراً من النهايات العصبية التـــي تنقل المنبهات المثبطة أو المهيجة المتولدة في العصبونات الأخرى.

تحتوي معظم العصبونات على نواة كروية كبيرة الحجم فيها كروماتين حقيقي (شاحب اللون) ونوية واضحة. يُشاهد نويتان في العصبونات الموجودة في العقد العصبية الحسية والودية. الكروماتين منتشر بشكل دقيق (ناعم) في النواة مما يعكس النشاط التصنيعي الكثيف.







الشكل 9-4: التصنيف البنيوي للعصبونات. أشكال مبسطة لثلاثة أنواع من العصبونات حسب عدد الاستطالات. (a) عصبونات متعددة الأقطاب تحتوي على محوار واحد وأعداد كبيرة من تغصنات متفرعة. (b) عصبونات ثنائية الأقطاب لها محوار واحد وتغصن واحد ينشأ من جسم الخلية. (c) تمتلك العصبونات وحيدة القطب ووحيدة القطب الكاذبة استطالة قصيرة واحدة تنشأ من جسم الخلية وتتفرع مباشرة بعد خروجها من جسم الخلية إلى استطالتين، تمتد الاستطالة الطويلة إلى الجهاز العصبـــي المحيطي والقصيرة إلى الجهاز العصبـــي المركزي وكلا الاستطالتين تحتوي تفرعات انتهائية (فروع). تعمل التفرعات الانتهائية في الاستطالة المحيطية كتغصنات تستقبل المنبهات التـــي تنتقل مباشرة إلى فروع انتهائية في الطرف الآخر من المحوار دون المرور بجسم الخلية. العصبونات الكاذبة تتشكل عندما تتحد استطالتان بدائيتان وتغادران معاً لتصبح ليفاً مفرداً. في هذه العصبونات يعتقد عدم مشاركة جسم الخلية في إيصال الدفعات العصبية ولكنه يبقى كمركز تصنيعي لكامل العصبون.

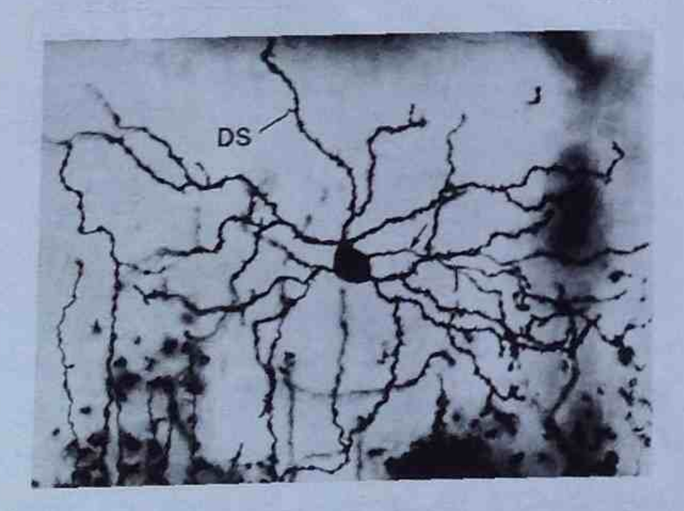
يحتوي جسم الخلية على شبكة هيولية خشنة متطورة جداً تنتظم في تجمعات من صهاريج متوازية. كما يوجد العديد من الجسيمات الريبية المتعددة بين صهاريج الشبكة الهيولية الداخلية الخشنة مما يشير إلى أن هذه الخلايا تقوم بتصنيع بروتينات بنيوية وبروتينات ناقلة وإفرازية. تظهر الشبكة الهيولية الخشنة والجسيمات الريبية الحرة بالمجهر الضوئي عند استخدام ملونات مناسبة كمناطق حبيبية محبة التلوين تدعى **مادة أليفة اللون** chromatophilic substance أو **أجسام نيسل** Nissel bodies (الشكل 9-3). تختلف كمية المادة أليفة اللون حسب نوع العصبون وحالته الوظيفية وتكثر بشكل خاص في العصبونات الكبيرة كالعصبونات المحركة (الشكل b3-9). يتوضع جهاز غولجي فقط في جسم الخلية بينما تتوضع المتقدرات في أرجاء الخلية وتكثر في النهايات المحورية.

تكثر الخيوط المتوسطة في جسم الخلية واستطالاتها وتدعى **خيوط عصبية** Neurofilament. بالمجهر الضوئي، تشكل الخيوط العصبية روابط تصالبية مع مثبتات نسيجية محددة وتشكل لييفات عصبية عند تشربها بملونات الفضة. تحتوي العصبونات على نبيبات دقيقة مشابهة للنبيبات الدقيقة في الكثير من الخلايا الأخرى. تحتوي العصبونات في بعض الأحيان على مشتملات صباغية كالليبوفوشين تمثل أجساماً متبقية ناتجة عن هضم الجسيمات الحالة.

التغصنات Dentrites

عادة ما تكون قصيرة وتتفرع إلى فروع شبيهة بفروع الشجرة (الشكل 9-3). تُغطى بالعديد من المشابك التـي تُعد قواعد استقبال وأماكن تحليل الإشارة العصبية في العصبونات. تمتلك معظم العصبونات العديد من التغصنات التـي تزيد المساحة الاستقبالية بشكل كبير في الخلية العصبية. تسمح التفرعات التغصنية في عصبون واحد أن تلتقي وترتبط بعدد كبير من النهايات المحورية لخلايا عصبية أخرى وقد قُدر عدد النهايات المحورية التـي تؤمن اتصالاً وظيفي مع تغصنات خلية بوركنج واحدة في المخيخ بأكثر من 200,000 نهاية محورية.

بخلاف المحاوير التـي تحافظ على قطر ثابت يتناقص قطر التغصنات كلما تفرعت إلى فروع أصغر. يشبه المحتوى الهيولي للتغصنات محتوى جسم الخلية ولكنها تخلو من أجهزة غولجي. معظم المشابك الملامسة للعصبونات تتوضع في **أشواك (نتوءات) تغصنية** Dendritic spines، وهي بنـى غير حادة يبلغ ارتفاعها 1-3 ميكرون يمكن رؤيتها بطرائق التلوين بالفضة (الشكل 9-5). توجد الأشواك التغصنية بأعداد كبيرة تقدر 10^{14} في قشرة الدماغ عند الإنسان تعمل كأماكن أولية لمعالجة (لتحليل) الإشارات المشبكية القادمة إلى العصبون. تحتوي منظومة معالجة (تحليل) الإشارات على معقدات بروتينية مرتبطة بسطح العصارة الخلوية للغشاء ما بعد المشبك الذي يظهر بالمجهر الالكترونـي النافذ. يعتمد شكل الأشواك التغصنية على خيوط (الأكتين) ويمكن أن تكون شديدة التكيف. تشارك الأشواك التغصنية بشكل واسع في التغيرات المستمرة التـي تمثل **التكيُّف العصبـي (المرونة العصبية)** Neuronal plasticity الذي يشكل أساس عملية التأقلم والتعلم والذاكرة.



الشكل 9-5: التغصنات والأشواك التغصنية. هذا التحضير لخلايا من المخيخ ملون بالفضة. لاحظ انبثاق العديد من التغصنات من عصبون نجمي واحد. يحتوي كل تغصن على العديد من الأشواك التغصنية (DS) على طول سطحها. تمثل الأشواك التغصنية أماكن لمشابك مع العصبونات الأخرى. إن شكل وطول التغصنات يعتمد على خيوط الأكتين وهي شديدة التكيف. الأسهم تشير إلى محوار الخلية. تكبير 500.

المحوار Axon

تمتلك معظم العصبونات محواراً واحداً فقط. المحوار هو استطالة أسطوانية مختلفة الطول والقطر تبعاً لنوع العصبون. عادة ما تكون المحاوير استطالات طويلة جداً. قد يصل طول محاوير العصبونات المحركة في الحبل الشوكي المعصبة لعضلات القدم إلى 100سم (40 انشاً). تنشأ المحاوير من منطقة ذات شكل هرمي صادرة من جسم الخلية تدعى **بروزاً أو مخروط المحوار** Axon hillock (الشكل 9-3). يطلق على الغشاء الهيولي للمحوار **غمد أو غشاء المحوار** Axolemma بينما تدعى محتويات المحوار **هيولى المحوار** Axoplasm.

يوجد بعد بروز المحوار منطقة تدعى **القطعة الأولية** Initial segment وهو مكان تصطدم فيه المنبهات المثبطة والمهيجة في العصبون منتجة قراراً بنشر أو عدم نشر الدفعات العصبية. توجد في القطعة الأولية العديد من أنواع القنوات الشاردية، لهذه القنوات أهمية في توليد كمون العمل. بخلاف التغصنات يمتلك المحوار قطراً ثابتاً ولا يتفرع بشدة. يتفرع المحوار أحياناً بعد مغادرته جسم الخلية بقليل ويعطي فرعاً يعود إلى جسم الخلية. تعرف جميع الفروع **بالفروع الجانبية** Collateral branches. تحتوي هيولى المحوار على متقدرات ونبيبات دقيقة وخيوط عصبية وبعض صهاريج الشبكة الهيولية الملساء. يعتمد المحوار على جسم الخلية لتأمين بقائه نظراً لخلوه من الشبكة الهيولية الخشنة والجسيمات الريبية المتعددة لذا تتنكس الأجزاء المحيطية من المحوار وتموت إذا قُطع المحوار عن جسم الخلية.

هناك انتقال حيوي ثنائي الاتجاه للجزيئات الكبيرة والصغيرة على طول المحوار حيث تنتقل الجزيئات الكبيرة والعضيات الهيولية التي تم تصنيعها في جسم الخلية باستمرار عن طريق **النقل التقدمي** Anterograde transport (باتجاه التشابك) من جسم الخلية إلى النهايات المشبكية. تنتقل العديد من الجزيئات الكبيرة بالاتجاه المعاكس بوساطة **النقل الرجعي أو العكسي** Reterograde transport (باتجاه جسم العصبون) بما فيها المواد المبتلعة بعملية الإدخال الخلوي (الفيروسات والسموم) من الأجزاء المحيطية إلى جسم الخلية. يُستخدم النقل الرجعي أو العكسي عادة لدراسة مسارات أو ممرات العصبونات. على سبيل المثال يمكن متابعة انتشار أنزيم البيروكسيداز أو واسمات أخرى محقونة في مناطق محددة في النهايات المحورية لجسم الخلية العصبية بعد مرور وقت محدد بالطرائق الكيميائية النسيجية. يتم النقل العصبي في كلا الاتجاهين باستخدام **بروتينات محركة** Motor proteins مرتبطة بالنبيبات الدقيقة كما تم مناقشته في الفصل الثاني. **الكينيسين** Kinesin هو ثُلاثي فُسْفاتاز الأدينُوزين (ATPase) نشيط في النبيبات الدقيقة يلتصق بالحويصلات ويسمح بنقل الحويصلات على طول النبيبات الدقيقة من أجسام الخلايا إلى المحاوير، أما **الدينين** Dynein فهو ATPase مشابه نشيط في النبيبات الدقيقة يشرف على النقل العكسي من المحاوير إلى أجسام الخلايا.

يحدث كلا النقل الرجعي والتقدمي بسرعة بمعدلات تتراوح بين 50-400 مم/باليوم. هناك جريان أكثر بطئاً يتمثل بحركة عناصر الهيكل الخلوي المحورية لعدة ميليمترات في اليوم. يعزى هذا البطء في جهاز النقل في المحوار إلى معدل نمو المحوار.

الكمونات الغشائية Membrane potentials

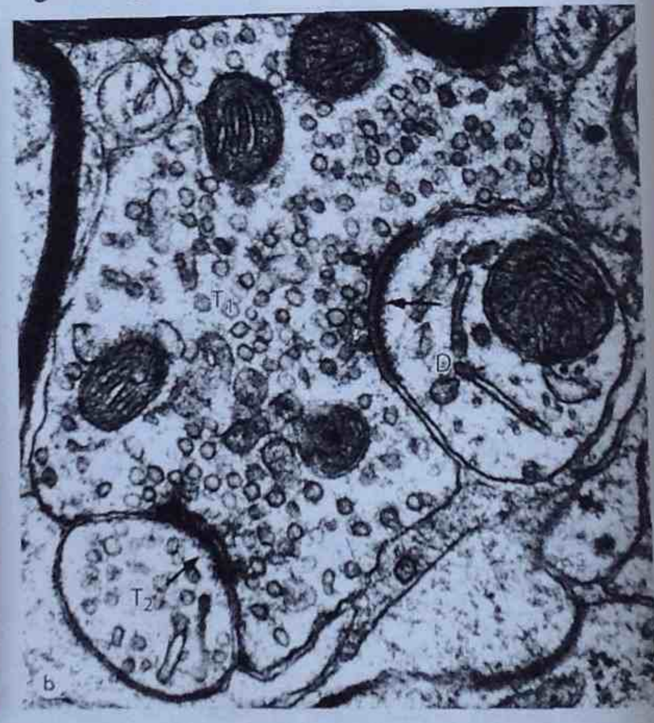
تعمل العديد من البروتينات الغشائية الداخلية للعصبون كمضخات وكقنوات ناقلة أو تسمح بانتشار الشوارد من وإلى هيولى العصبونات. يضخ غشاء المحوار أو جزء محدد منه شوارد الصوديوم خارج هيولى المحوار للمحافظة على تركيز شوارد الصوديوم التي تشكل 10/1 من تركيز شوارد الصوديوم في السائل خارج الخلوي، بالمقابل تبقى تراكيز شوارد البوتاسيوم في المحوار أكبر بعدة مرات من تراكيزها في الوسط خارج الخلوي. هذا يؤدي إلى توليد اختلاف في الكمون يقدر بنحو -65 mV عبر غشاء المحوار ووسط داخلي سلبي بالنسبة للوسط الخارجي مشكلاً **كموناً غشائياً ساكناً** Resting membrane potential. عندما يتم تنبيه عصبون ما تُفتح القنوات الشاردية ويحصل جريان مفاجئ لشوارد الصوديوم في الوسط خارج الخلوي مؤدياً إلى تحول الكمون الساكن من -65 mV إلى +30 mV

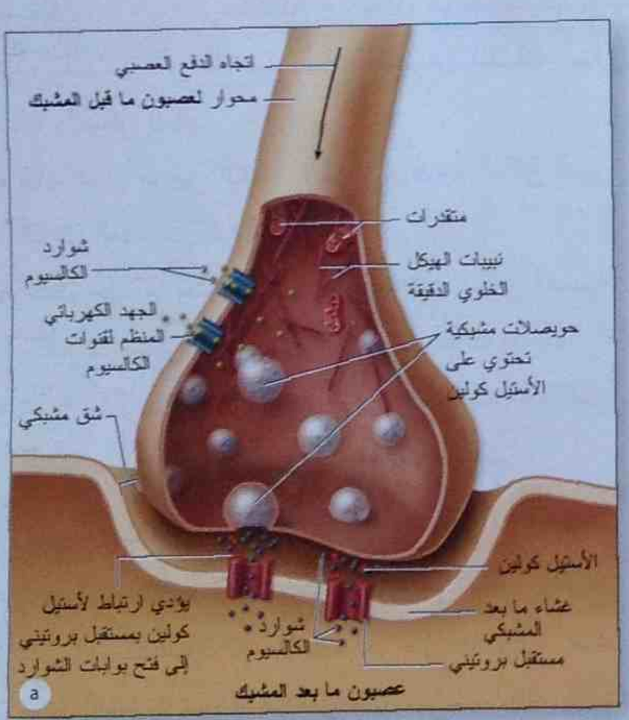
مما يجعل الداخل الخلوي موجباً بالنسبة للوسط خارج الخلوي المعزول بالخلايا الدبقية. هذه الزيادة هي بداية **كمون العمل أو الدفع العصبـي**. من ناحية أخرى، يسبب كمون 30mV+ انغلاق قنوات الصوديوم بسرعة وفتح قنوات البوتاسيوم مما يسمح للبوتاسيوم بمغادرة المحوار بالانتشار وعودة كمون الغشاء إلى 65 mV–. إن فترة هذه الأحداث المحلية قصيرة وتستغرق نحو 5 ميلي ثانية.

من ناحية أخرى، ينتشر كمون العمل على طول غشاء المحوار مؤدياً إلى توليد دفعات عصبية. يسبب عدم التوازن الكهربائي إلى فتح قنوات الصوديوم المجاورة وبعدها تفتح قنوات البوتاسيوم. بهذه الطريقة ينتشر كمون العمل (الدفعات العصبية) بسرعة عالية على طول المحوار ولعدة مرات في الثانية. يؤدي وصول كمون العمل إلى النهاية العصبية إلى تحفيز عملية تحرر النواقل العصبية المخزنة التـي تنبه أو تثبط عصبونات أخرى أو خلايا غير عصبية كالعضلات والغدد.

التطبيق الطبي

تعد المخدرات الموضعية جزيئات غير محبة للماء ترتبط بقنوات الصوديوم مثبطةً نقل شوارد الصوديوم وبالتالي تثبيط كمون العمل المسؤول عن الدفع العصبي.





الشكل 9-6: المشبك. (**a**) رسم تخطيطي يبين تحرر النواقل العصبية من الانتفاخ الانتهائي في مشبك كيميائي. تحتوي النهايات ما قبل المشبك على عدد كبير من الحويصلات المشبكية الحاوية على نواقل عصبية والعديد من المتقدرات وشبكة هيولية ملساء كمصدر لتشكيل أغشية جديدة. تُصنع بعض النواقل العصبية في جسم الخلية ثم تنتقل إلى الحويصلات في النهايات ما قبل المشبك. عند وصول الدفعات العصبية تسمح قنوات الكالسيوم التـي ينظمها الجهد الفولطي (الكهربائي) بدخول الكالسيوم الذي يحفز الإخراج الخلوي وتحرر الناقل العصبـي إلى الشق المشبكي. يُعاد استخدام الأغشية الفائضة المتراكمة الناجمة عن الإخراج الخلوي في المنطقة ما قبل المشبك بالإدخال الخلوي بوساطة بروتين الكلاثرين (ليس مبين هنا في الشكل). تلتحم الأغشية المسترجعة (المستردة) في الشبكة الهيولية الملساء في المنطقة ما قبل المشبك لاستخدامها في تشكل حويصلات مشبكية. تُصنع بعض النواقل العصبية في المنطقة ما قبل المشبك بأنزيمات وطلائع قادمة من جسم الخلية عن طريق الانتقال المحواري. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ توضح نهاية (T_1) ما قبل مشبك كبيرة ممتلئة بحويصلات مشبكية ومناطق كثيفة إلكترونياً غير متناظرة حول شقوق مشبكية عرضها 20-30 نانومتر (أسهم). يحتوي الغشاء ما بعد المشبك على مستقبلات النواقل العصبية وآليات للدفع العصبـي في العصبون ما بعد المشبك. يمثل الغشاء ما بعد المشبك على اليمين جزء من تغصن (D) مرافق للقليل من الحويصلات ويشير إلى مشبك من نمط محواري – تغصنـي. لاحظ وجود نهاية ما قبل مشبك على اليسار (T_2) يشير إلى مشبك محواري – محواري الذي يلعب دوراً في تلطيف نشاط نهاية مشبكية أخرى. تكبير 35,000.

الاتصال المشبكي Synaptic Communication

المشبك العصبـــي مسؤول عن انتقال الدفعات العصبية باتجاه أحادي من عصبون إلى آخر. تعد المشابك أماكن اتصال وظيفي بين العصبونات أو بين العصبونات والخلايا المستفعلة الأخرى. إن الوظيفة الأساسية للمشبك هي: تحويل الإشارة "الكهربائية" (الدفعة العصبية) من خلية **ما قبل المشبك** إلى إشارة "كيميائية" تؤثر على خلية ما **بعد المشبك**. تنقل معظم المشابك المعلومات عن طريق تحرير **النواقل العصبية** Neurotransmitters في أثناء عملية توصيل الإشارة. النواقل العصبية: هي مركبات كيميائية ترتبط بمستقبلات بروتينية نوعية لفتح أو إغلاق قنوات شاردية أو البدء بسلاسل من المراسيل الثانية. يتضمن المشبك البنية التالية (الشكل 9-6):

- نهاية محوار ما قبل المشبك (بصلة انتهائية): أماكن تحرير النواقل العصبية.
- غشاء خلية ما بعد المشبك مع مستقبلات النواقل العصبية والقنوات الشاردية وآليات أخرى لبدء دفعات جديدة.
- شق مشبكي Synaptic cleft بعرض 20-30 نانومتر تفصل أغشية ما قبل المشبك عن أغشية ما بعد المشبك.

تجري الدفعات العصبية بسرعة (في أجزاء من الثانية) على طول غشاء المحوار كموجة انفجار من نشاط كهربائي (زوال الاستقطاب). في المنطقة ما قبل المشبك، تفتح الدفعات العصبية قنوات الكالسيوم لمدة وجيزة مما يسمح بجريان الكالسيوم الذي يحفز الإخراج الخلوي للحويصلات المشبكية. تنتشر النواقل العصبية المحررة عبر الشق المشبكي وترتبط بمستقبلاتها في المنطقة ما بعد المشبكية مما يؤدي إلى عبور النشاط الكهربائي (زوال الاستقطاب) في الغشاء ما بعد المشبكي. تدعى هذه المشابك **مشابك إثارية** Excitatory synapses لكون نشاطها يحفز الدفعات العصبية في الغشاء ما بعد المشبكي. في بعض المشابك، يؤدي تفاعل الناقل العصبـــي مع مستقبلاته إلى تأثير عكسي مسبباً **فرط استقطاب** Hyperpolarization الغشاء دون عبور الدفعة العصبية. تدعى هذه المشابك **مشابك تثبيطية** Inhibitory synapses. لذا تستطيع المشابك إثارة أو تثبيط نقل الدفع العصبـــي وبالتالي تنظيم النشاط العصبـــي.

بعد استخدام النواقل العصبية تُزال بسرعة في المشابك بأنزيمات التفكك أو بالانتشار أو بالإدخال الخلوي بوساطة مستقبلات خاصة على الغشاء ما قبل المشبك. تتجلى أهمية زوال النواقل العصبية وظيفياً في تثبيط التنبه المستمر غير الضروري لعصبون ما بعد المشبك.

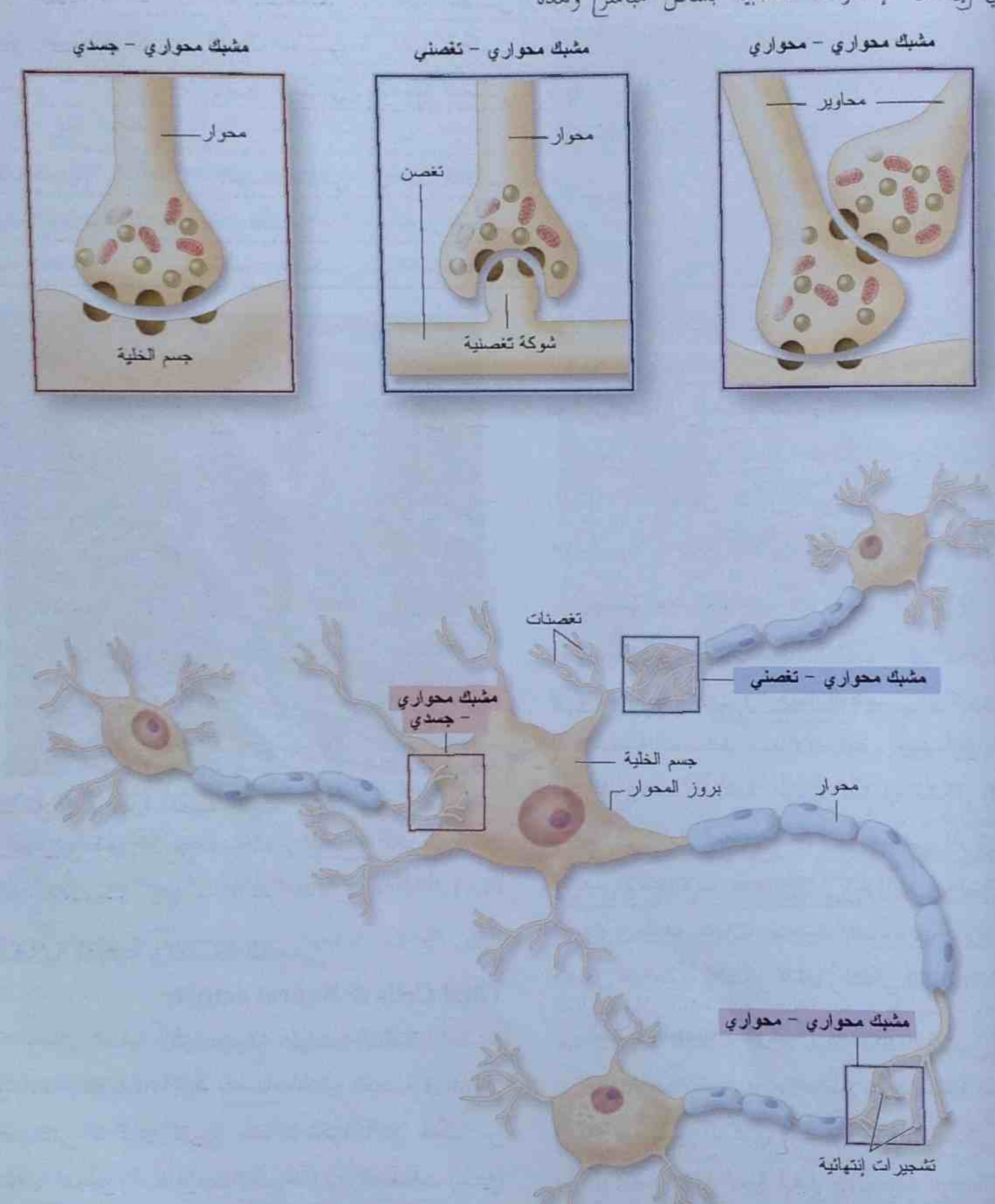
من الناحية الموفولوجية، يوجد أنواع مختلفة من المشابك بين العصبونات: إذا شكَّل المحوار مشبكاً مع جسم الخلية يدعى **المشبك جسدي - محواري**، وإذا شكَّل المحوار مشبكاً مع التغصنات يدعى **محواري - تغصنـــي**، وإذا شكَّل المحوار مشبكاً مع محوار أخرى يدعى **محواري - محواري** (الشكل 9-7)، وهذا المشبك أقل حدوثاً وغالبا ما يقوم بتعديل (تلطيف) النشاط المشبكي.

يعد الأستيل كولين والنورأدرينالين من أوائل النواقل العصبية المعروفة. معظم النواقل العصبية أمينات وأحماض أمينية أو ببتيدات صغيرة (ببتيدات عصبية). هناك مواد غير عضوية تعمل كنواقل عصبية كأوكسيد الأزوت Nitric Oxide. إن العديد من الببتيدات العاملة كنواقل عصبية تُستخدم كهرمونات نظيرة صماوية في أماكن مختلفة في الجسم مثل هرمونات الجهاز الهضمي. تلعب الببتيدات (العصبية) دوراً هاماً في تنظيم المشاعر والشهوات كالألم والسعادة والجوع والعطش والجنس.

الوسائط العصبية (الملطفات العصبية) Neuromo-dulators مراسيل كيميائية لا تؤثر "مباشرة" على المشابك ولكنها تقوم بتعديل (تلطيف) حساسية العصبون للتنبيه أو لتثبيط المشبكي. بعض الوسائط العصبية ببتيدات عصبية أو ستيروئيدات تفرز من النسيج العصبـــي وبعضها الآخر ستيروئيدات جوالة.

على الرغم من أن معظم المشابك هي **مشابك كيميائية** Chemical synapses وتستخدم نواقل عصبية كيميائية، فإن

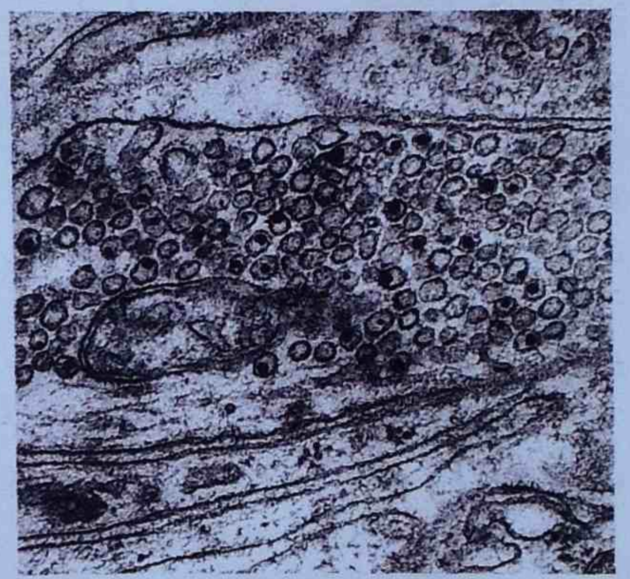
بعض المشابك تنقل الإشارات الشاردية من خلال الارتباطات الفضوية بين الأغشية ما قبل وما بعد المشبكية، وبالتالي إيصال الإشارات العصبية بشكل مباشر وهذه المشابك هي **مشابك كهربائية** Electrical synapses تكثر في العضلات القلبية والملساء.



الشكل 9-7: أنواع المشابك. تنقل النهايات المحورية عادةً الدفعات العصبية إلى جسم خلية عصبية أخرى (مشبك محواري - جسدي) أو إلى تغصناتها (عادة الأشواك التغصنية) (مشبك محواري - تغصني). في أعلى الشكل. أقل حدوثاً قد تشكل نهايات محورية مشابك مع نهايات محورية أخرى (مشبك محواري - محواري). ويبدو أن هذا المشبك يساهم في تلطيف النشاط المشبكي. إن صفات هذه المشابك الثلاثة المورفولوجية موضحة في أعلى الشكل.

الجدول 9-2: المنشأ والوظائف الأساسية للخلايا الدبقية العصبية

نوع الخلية	المنشأ	التوضع	الوظيفة الأساسية
قليلة التغصنات	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	إنتاج الميالين والعزل الكهربائي
الغمدية العصبية (شوان)	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المحيطي	إنتاج الميالين والعزل الكهربائي
النجمية	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	الدعم البنيوي، ترميم الاستطالات
			الحاجز الدماغي الدموي، التبادلات الاستقلابية
البطانة العصبية	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	تبطين تجاويف الجهاز العصبي المركزي
الدبقية الصغيرة (الدبيقات)	نقي العظم	الجهاز العصبي المركزي	نشاط مرتبط بالمناعة
قليلة التغصنات	الأنبوب العصبي	الجهاز العصبي المركزي	إنتاج الميالين والعزل الكهربائي



الشكل 9-8: نهاية عصبية أدرينية. لاحظ وجود العديد من الحويصلات بقطر 50 نانوميتر ذات مراكز كثيفة الكترونياً تحتوي على النورأدرينالين التي تملأ النهاية المحورية. تكبير 40,000.

الخلايا الدبقية والنشاط العصبي
Glial Cells & Neural activity

الخلايا الدبقية أكثر بعشرات المرات من الخلايا العصبية في أدمغة الثدييات، تحيط بأجسام الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي التي عادة ما تكون أكبر حجماً من الخلايا الدبقية وتحيط باستطالات المحاوير والتغصنات التي تملأ الفراغات بين العصبونات. ما عدا حول الأوعية الدموية الكبيرة فإن الجهاز العصبي المركزي يحتوي على كمية قليلة جداً من النسيج الضام أو المطرق خارج الخلوي. تؤمن الخلايا الدبقية (الجدول 9-2) بيئة مجهرية ملائمة للنشاط العصبي. تملأ شبكة ليفية كثيفة من استطالات الخلايا العصبية والدبقية الفراغ بين العصبي في الجهاز العصبي المركزي وتدعى **اللُّبدُ العَصَبي** Neuropil (الشكل 9-9).

تتلخص الحقائق المفتاحية للخلايا الدبقية في الجدول (9-2)، كما تُعرض بشكل تخطيطي في الشكل (9-10). هناك ست أنواع من الخلايا الدبقية:

الخلايا قليلة التغصنات Oligodentrocytes

تنتج هذه الخلايا غمد الميالين الذي يؤمن العزل الكهربائي للعصبونات في الجهاز العصبي المركزي. تمتلك الخلايا قليلة التغصنات استطالات تلتف حول أجزاء العديد من المحاوير مشكلةً غمد الميالين كما في الشكل (9-a10) وتكثر في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي. لا تشاهد الاستطالات هذه الخلايا بالملونات الروتينية بالمجهر الضوئي، وتبدو الخلايا صغيرة ذات نوى دائرية كثيفة وهيولى غير ملونة (الشكل 9-a9 والشكل 9-a10).

الخلايا النجمية (الكوكبية) Astrocytes

تمتلك عدداً كبيراً من الاستطالات الشعاعية المميزة في الجهاز العصبي المركزي (الشكل 9-b10 والشكل 9-11)، ولها نوعان: **خلايا نجمية ليفية** Fibrous Astrocyte: ذات استطالات طويلة قليلة نسبياً توجد في المادة البيضاء. **خلايا نَجْمِيَّةٌ هيولية** Protoplasmic Astrocyte تمتلك استطالات متعددة قصيرة متفرعة وتوجد في المادة الرمادية. تلعب الخلايا النجمية دوراً داعماً للعصبونات ودوراً هاماً في تشكيل

الجهاز العصبـــي المركزي في أثناء التطور المضغي والجنينـــي. إن الخلايا النجمية المتوضعة في المادة الرمادية هي من أكثر الخلايا الدبقية عدداً وتُظهر تنوعاً شكلياً ووظيفياً كبيراً.



الشكل 9-9: العصبونات واللبد العصبـــي والخلايا الدبقية الشائعة في الجهاز العصبـــي المركزي. (a) تبدو معظم أجسام العصبونات (N) أكبر حجماً من الخلايا الدبقية العصبية (G) الغزيرة والتـــي تحيط بالعصبونات. من الصعوبة تمييز أنواع خلايا الدبق العصبـــي المختلفة بالمجهر الضوئي في معظم التحضيرات النسيجية الروتينية. إلا إن الخلايا الدبقية العصبية قليلة التغصنات تحتوي على نوى دائرية كثيفة هيولاها غير ملونة نظراً لاحتوائها على كميات كبيرة جداً من أجهزة غولجي الفقيرة باللون. تمثل الخلايا الدبقية الأخرى والتـــي لها نفس الحجم والتـــي تحتوي على كميات قليلة جداً من الهيولى ونوى متطاولة أو بيضاوية خلايا نجمية. لا يمكن مشاهدة مكونات اللبد العصبـــي (NP) بوضوح في التحضيرات النسيجية المصبوغة بالـ H&E تكبير 200، صبغة (H&E). (b) تبدو اللييفات العصبية ومكونات اللبد العصبـــي واضحة جداً باستخدام ملون الذهب. تكبير 200، الذهب والهيماتوكسلين.

إضافة إلى وظيفتها الداعمة فإنها تلعب دوراً أساسياً في مراقبة الوسط الشاردي للعصبونات. تنشأ من بعض الخلايا النجمية استطالات تشكل **أقدام حول وعائية** Perivascular feet متسعة تغطي الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية وتساهم في تشكيل الحاجز الدموي الدماغي. تقوم الخلايا النجمية من خلال هذه الأقدام بتنظيم التوسع الوعائي وانتقال الأوكسجين والشوارد والجزيئات من الدم إلى العصبونات. تشكل الاستطالات الأخرى الممتدة من الخلايا النجمية الطبقة السطحية تمثل **الغشاء المحدد الدبقي** Glial limiting membrane الذي يحد الأم الحنون والطبقة الداخلية **للسحايا** Meningial layer على السطح الخارجي للجهاز العصبـــي المركزي. لذا عند حدوث أذية أو ضرر في الجهاز العصبـــي تتكاثر الخلايا النجمية لتشكل ندبة خلوية نسيجية (التـــي غالباً ما تعرقل التجدد العصبـــي).

إن الخلايا النجمية ضرورية جداً لبقاء النسيج العصبـــي حياً من خلال قدرتها على تنظيم مكونات الوسط خارج الخلوي وقدرتها على امتصاص النواقل العصبية الموضعية الفائضة وتحرير الجزيئات الاستقلابية والعوامل المنظمة للنشاط العصبـــي. تتصل الخلايا النجمية مع بعضها بارتباطات فضوية مشكلة شبكة تسمح للمعلومات بالعبور من نقطة إلى أخرى لتصل إلى أماكن بعيدة.

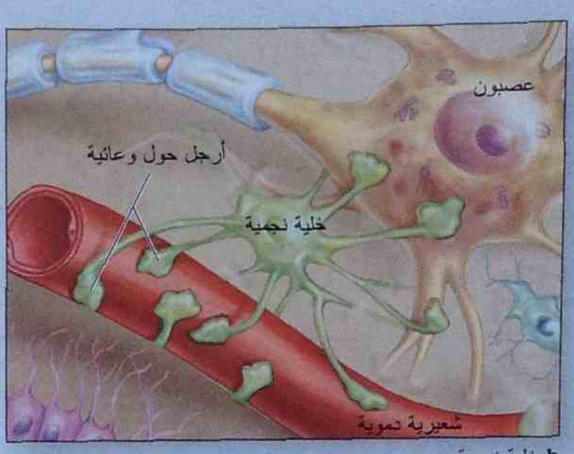
إن كافة استطالات الخلايا النجمية مدعومة بحزم من خيوط متوسطة مكونة من **بروتين ليفي حمضي دبقي** Glial fibrillary acid protein (GFAP) وهو واسم Marker خاص للخلايا النجمية التـــي تعد أكثر مصادر أورام الدماغ.

خلايا البطانة العصبية (السيسائية)
Ependymal Cells

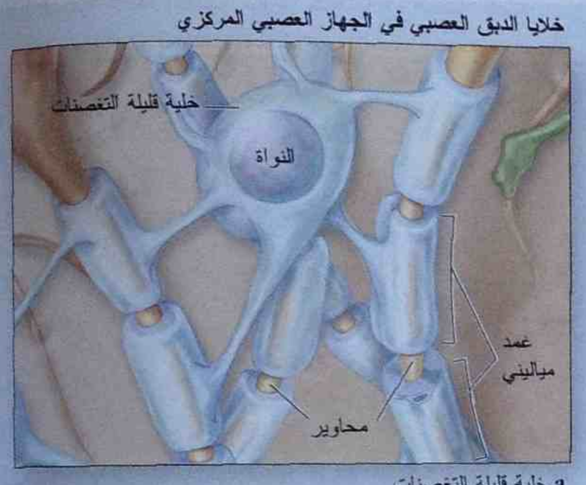
خلايا أسطوانية منخفضة أو مكعبة تبطن بطينات الدماغ وقناة الحبل الشوكي المركزية (الشكل 9-c10 و9-12). تحتوي نهايتها القمية في بعض الأماكن من الجهاز العصبـــي المركزي على أهداب لتسهيل حركة السائل الدماغي الشوكي أو زغيبات طويلة مسؤولة عن الامتصاص. ترتبط الخلايا في القطب القمي بارتباطات معقدة تشبه

مثيلاتها في الخلايا الظهارية ولكن بخلاف الظهارات الحقيقية لا تحتوي هذه الخلايا على صفيحة قاعدية. بدلاً من ذلك، تشكل النهايات القاعدية لهذه الخلايا استطالات متطاولة متفرعة تمتد إلى اللبد العصبي المجاور.

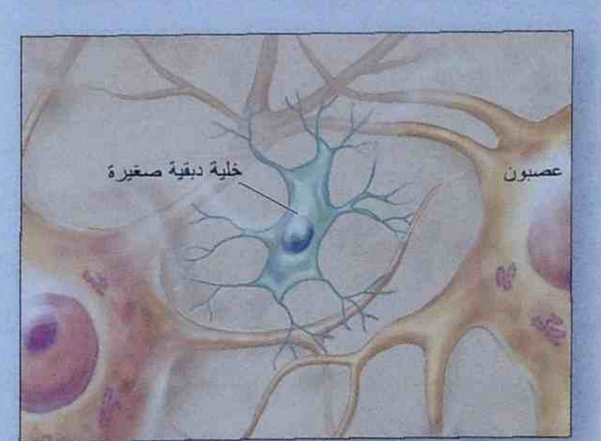
خلايا الدبق العصبي في الجهاز العصبي المركزي



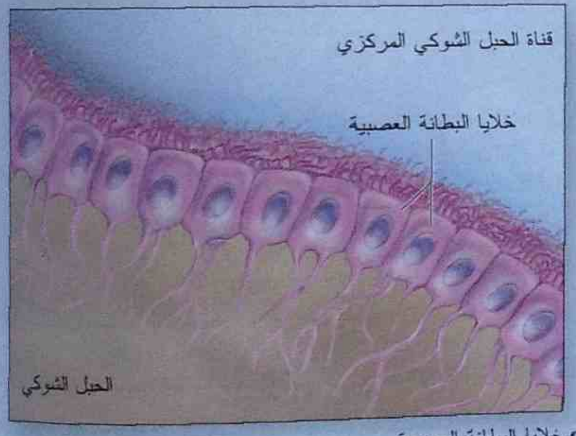
b خلية نجمية



a خلية قليلة التغصنات

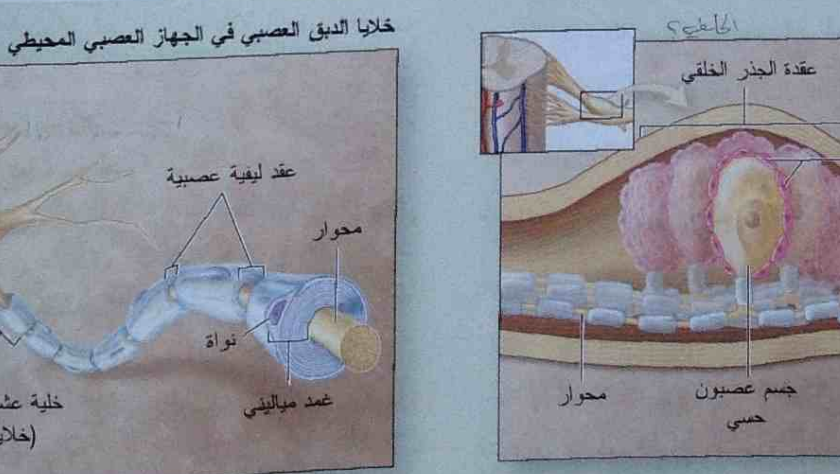


d خلية دبقية



c خلايا البطانة العصبية

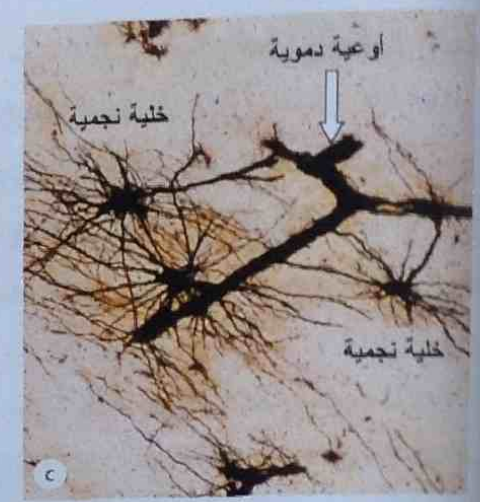
خلايا الدبق العصبي في الجهاز العصبي المحيطي

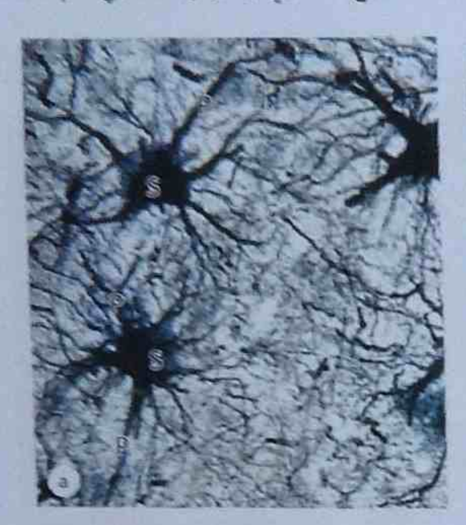
f خلايا تابعة

e خلية شوان

الشكل 9-10: خلايا الدبق في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. (**a**) خلايا دبقية قليلة التغصنات، تقوم بإنتاج الميالين لأجزاء عديدة من المحاوير. (**b**) خلايا نجمية لها العديد من الاستطالات وتشكل أرجلاً حول وعائية تُغلف بشكل كامل جميع الشعيرات الدموية (يُظهر الشكل القليل من الأرجل حول الوعائية لإظهارها بوضوح). (**c**) خلايا البطانة العصبية خلايا شبه ظهارية تبطن بطينات الدماغ والقناة المركزية للحبل الشوكي. (**d**) خلايا دبقية صغيرة (دبيقات) تقوم بوظيفة بلعمية ومناعية وحماية. (**e**) خلايا غمدية عصبية (خلايا شوان) تشكل سلاسل مُغلفة للمحاوير. (**f**) خلايا تابعة توجد حصرياً في العقد العصبية حيث تقوم بتغطية ودعم أجسام الخلايا العصبية الكبيرة.







الشكل 9-11: الخلايا النجمية. (**a**) تعد من أكثر الخلايا الدبقية وجوداً في الجهاز العصبـي المركزي تتميز باحتوائها على العديد من الاستطالات الهيولية (P) المتشعبة من جسم الخلية (S). لا يمكن رؤية الاستطالات الهيولية في الملونات النسيجية الروتينية ولكن تظهر بسهولة بملونات الذهب. يسمح شكل الاستطالات الهيولية في الخلايا النجمية بتصنيفها كخلايا نجمية ليفية (الاستطالات قليلة ومستقيمة نسبياً) أو خلايا نجمية جبلية (لها العديد من الاستطالات المتفرعة)، ولكن الاختلافات الوظيفية بين هذه الأنواع غير واضحة تماماً. تكبير 500، كلوريد الذهب. (**b**) تحتوي جميع استطالات الخلايا النجمية على خيوط متوسطة تتمثل بالبروتين الليفي الحمضي الدبقي (GFAP). إن الأجسام المضادة لهذا البروتين تؤمن طريقة بسيطة لتلوين الخلايا كما يشاهد هنا. خلايا نجمية ليفية (A) واستطالاتها. تشير الأجزاء الصغيرة من الاستطالات الإيجابية لـ GFAP في اللبد العصبـي حول الخلية إلى كثافة هذه الخلايا الدبقية واستطالاتها في الجهاز العصبـي المركزي. الخلايا النجمية جزء هام من الحاجز الدماغي الدموي لتنظيم دخول الجزيئات والشوارد من الدم إلى نسيج الجهاز العصبـي المركزي. تُغلف الشعيرات الدموية في الجزء العلوي اليميني والجزء اليساري في زوايا الشكل (**b**) بأرجل حول وعائية إيجابية لـ GFAP في نهايات استطالات الخلايا النجمية. تكبير 500، تلوين مناعي بأنزيم البيروكسيداز والهيماتوكسلين كملون مباين. (**c**) لاحظ كامل طول الشعيرات مغلف باستطالات الخلايا النجمية الملونة. تكبير 400، صبغة ريوهورتيغا الفضية.

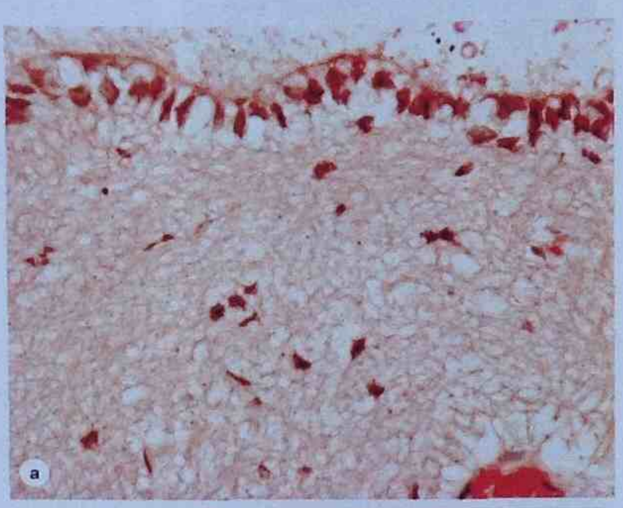
الخلايا الدبقية الصغيرة (الدُبَيْقَات) Microglia

أقل عدداً من الخلايا النجمية وقليلة التغصنات ولكنها تتوزع بشكل منتظم في أرجاء المادة البيضاء والرمادية. الدبيقات خلايا صغيرة متطاولة ذات استطالات صغيرة غير منتظمة (الشكل 9-d10 والشكل 9-13). بخلاف الخلايا الدبقية الأخرى، تعبر الدبيقات إلى النسيج العصبـي من خلال اللبد العصبـي وتبحث عن الخلايا المتضررة والميكروبات في النسيج العصبـي. تفرز الدبيقات عدداً من السيتوكينات المناعية المنظمة وتشكل آلية الدفاع المناعي الرئيسة في النسيج العصبـي. لا تنشأ الدبيقات من الأنبوب العصبـي الجنيني ولكن من الوَحيدات المتجولة في الدم التـي تنتمي إلى نفس عائلة البلاعم والخلايا المقدمة للمستضدات الأخرى.

يمكن تمييز الدبيقات في المقاطع النسيجية المصبوغة بالهيماتوكسلين آيوزين من خلال بنية نواها المتطاولة والكثيفة بخلاف النوى الكروية وشاحبة اللون لخلايا الدبق الأخرى. تظهر بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية استطالات الدبيقات بأضداد مضادة للمستضدات السطحية للخلايا المناعية. في حالة نشاط الدبيقات، تنكمش استطالاتها وتأخذ الصفات الشكلية للبلاعم وتصبح بلعمية وتقوم بدور الخلايا المقدمة للمستضدات (راجع الفصل 14).

التطبيق الطبي

في التصلب المتعدد، يتخرب غمد الميالين بآلية مناعية ذاتية مع مضاعفات عصبية مختلفة. تقوم الدبيقات في هذا المرض بابتلاع وتخريب مخلفات غمد الميالين عن طريق مستقبل وسيط للبلعمة ونشاط الأنزيمات الحالة. يسبب مرض الإيدز AIDS اختلالاً عقلياً معقداً نتيجة إصابة الجهاز العصبي المركزي بفيروس نقص المناعة البشري (HIV-1) إذ تشير العديد من الدراسات التجريبية إلى إصابة الدبيقات بهذا الفيروس. العديد من السيتوكينات كالانترلوكين-1 والعامل النخري الورمي- ألفا تُعزز وتُنشط تضاعف الفيروس في الدبيقات.

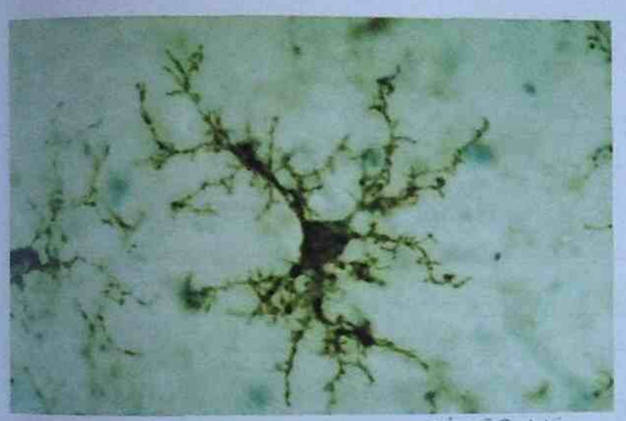




الشكل 9-12: البطانة العصبية (السيسائية). خلايا شبه ظهارية تشكل طبقة واحدة تبطن البطينات المملوءة بالسائل الدماغي الشوكي في المخ (**a**) والقناة المركزية للحبل الشوكي (**b**). الخلايا مكعبة أو أسطوانية منخفضة مهدبة في العديد من مناطق الجهاز العصبي المركزي أو تحتوي على زغيبات طويلة في السطوح القمية. تساهم الأهداب أو الزغيبات الطويلة في جريان السائل الدماغي الشوكي وتراقب محتوياته. يوجد في النهايات القمية لخلايا البطانة العصبية ارتباطات تشبه نظيرتها في الخلايا الظهارية. لا تستند الخلايا البطانية العصبية على صفيحة قاعدية ولكن تشكل النهايات القاعدية لهذه الخلايا استطالات متطاولة مستدقة متفرعة تمتد لمسافة ضئيلة في اللبد العصبي المتاخم. لا يقتصر دور الخلايا البطانية العصبية على المساعدة في تحريك وامتصاص السائل الدماغي الشوكي ولكن تقوم بإنتاجه في أنسجة البطين المتخصصة في الضفيرة المشيمية. تكبير 200، صبغة H&E.

خلايا شوان Schwann Cells

تدعى أيضاً **الخلايا الغمدية العصبية** Neurolemmocytes وتتواجد فقط في الجهاز العصبي المحيطي ولها تبادلات غذائية مع المحاوير ومسؤولة عن تشكل الميالين كالخلايا الدبقية قليلة التغصنات المفرزة للميالين في الجهاز العصبي المركزي. تشكل خلية شوان واحدة غمد ميالينـي حول قطعة من محوار واحد فقط مقارنةً مع الخلايا قليلة التغصنات التي لها القدرة على التفرع والإحاطة بأكثر من محوار. يوضح (الشكل 9-e10) كيفية تغطية سلسلة من خلايا شوان لمحوار واحد بالكامل.



الشكل 9-13: الدبيقات. تنشأ من الوحيدات في نقي العظم وهي خلايا مناعية مقدمة للمستضدات في الجهاز العصبي المركزي موزعة بشكل متساو في المادة البيضاء والرمادية. بالمناعة الكيميائية النسيجية تظهر الاستطالات المتفرعة للدبيقات باستخدام أضداد وحيدة النسيلة ضد مستضدات HLA الموجودة في العديد من الخلايا المناعية. لا يمكن تمييز استطالات هذه الخلايا بالملونات الروتينية ولكن يمكن رؤية نوى داكنة صغيرة. الدبيقات خلايا مناعية تراقب باستمرار أنسجة الجهاز العصبي المركزي.عندما تتنشط هذه الخلايا بمنتجات مفرزة من الخلايا المتضررة أو الميكروبات تنكمش استطالاتها عند ابتلاع المواد الضارة أو الخطرة ويشبه سلوكها سلوك الخلايا المقدمة للمستضدات. تكبير 500، تقنية المناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أجسام مضادة لـ HLA-DR والبيروكسيداز.

الخلايا الساتلة (التابعة) للعقد العصبية
Satellite cells of ganglia

تنشأ من العرف العصبي الجنيني كالخلايا الغمدية العصبية. تشكل الخلايا الساتلة الصغيرة طبقة مغطية لأجسام الخلايا العصبية في العقد العصبية الكبيرة للجهاز العصبي المحيطي (الشكل 9-f10). نظراً لكون هذه الخلايا مرتبطة بشدة بالعصبونات فإن لها دوراً داعماً وتغذوياً وما تزال الآلية الجزيئية لدورها الداعم غير مفهومة تماماً.

الجهاز العصبي المركزي

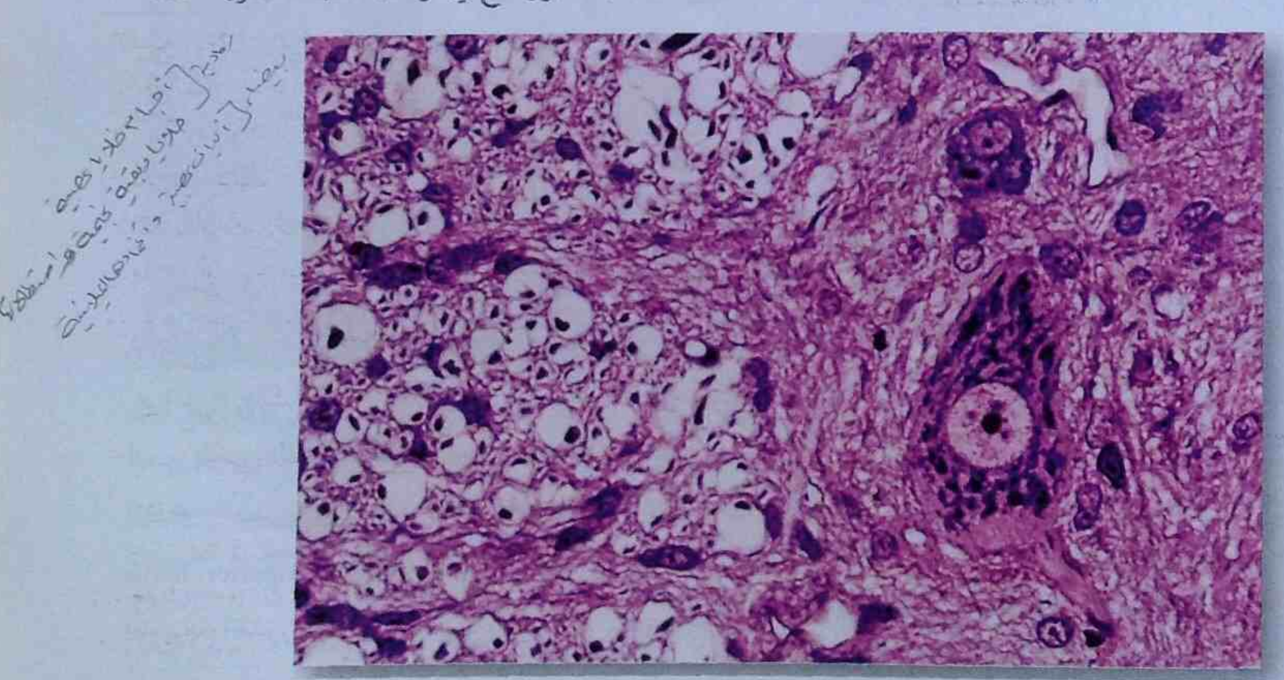
Central Nervous System

يتكون بشكل أساسي من **المخ** Cerebrum **والمخيخ** Cerebellum **والحبل الشوكي** Spinal Cord. يتميز CNS بخلوه من النسيج الضام ولذا فهو عضو رخو نسبياً ويشبه الهلام.

في مقاطع الـ CNS تظهر منطقة بيضاء تسمى **المادة البيضاء** White Matter وأخرى رمادية اللون تدعى **المادة الرمادية** Gray Matter. يعود ظهور منطقتين رمادية وبيضاء لاختلاف توزع الميالين في CNS. تعد المحاوير الميالينية المكون الرئيس للمادة البيضاء (الشكل 9-14) إضافة إلى الخلايا الدبقية قليلة التغصنات المنتجة للميالين. لا تحتوي المادة البيضاء على أجسام الخلايا العصبية ولكن على خلايا دبقية صغيرة.

تكثر في المادة الرمادية أجسام الخلايا العصبية والتغصنات والأجزاء الأولية من المحاوير غير المغمدة بالميالين إضافة إلى الخلايا النجمية والخلايا الدبقية الصغيرة. تكثر المشابك العصبية في المادة الرمادية. تتوضع المادة الرمادية في سطح أو قشرة المخ والمخيخ بينما توجد المادة البيضاء في المناطق المركزية. تدعى تجمعات أجسام الخلايا العصبية التي تشكل جزراً من المادة الرمادية مغموسة في المادة البيضاء **نوى عصبية** Neural Nuclei. تتكون **قشرة المخ** Cerebral cortex من ست طبقات من الخلايا تتوضع معظم العصبونات فيها بشكل شاقولي. تعد **العصبونات الهرمية** الصادرة أكثر العصبونات وجوداً في المخ (الشكل 9-15). تتمثل وظيفة الخلايا العصبية في قشرة المخ بإتمام المعلومات الحسية وبدء الاستجابات الحركية الإرادية.

تحتوي **قشرة المخيخ** Cerebellar Cortex المنظمة لحركة النشاط العضلي في كامل الجسم على ثلاث طبقات (الشكل 9-16): تدعى الطبقة الخارجية **بالطبقة الذرية (الجزئية)** Molecular layer والوسطى بطبقة **خلايا بوركنج** Purkinje Cells تحتوي عصبونات كبيرة جداً والداخلية **بالطبقة الحبيبية** Granular layer. تحتوي خلايا بوركنج Purkinje Cells على أجسام خلوية وتبدو واضحة جداً حتى في المقاطع النسيجية الملونة بـ H&E. تمتد استطالات خلايا بوركنج في أرجاء الطبقة الذرية كسلة



الشكل 9-14: المادة البيضاء والرمادية. مقطع عرضي في الحبل الشوكي. لاحظ منطقة التحول بين المادة البيضاء (اليسار) والرمادية (اليمين). تتكون المادة البيضاء بشكل أساسي من ألياف عصبية تنحل أغمادها الميالينية في التحضيرات النسيجية الروتينية تاركةً فراغات حول المحاوير. يحيط كل فراغ ببقعة داكنة التلوين تمثل المحوار. تكثر في المادة الرمادية أجسام العصبونات والخلايا النجمية واستطالاتها. تكبير 400، صبغة PT.





الشكل 9-15: قشرة المخ. (**a**) من أهم عصبونات قشرة المخ (P) العصبونات الهرمية، التـي تنتظم بشكل شاقولي ويتخللها العديد من الخلايا الدبقية في اللبد العصبـي أيوزينـي اللون. تكبير 200. صبغة H&E. (**b**) تمتد من النهايات القمية للعصبونات الهرمية تغصنات طويلة باتجاه قشرة المخ يمكن رؤيتها بوضوح في المقاطع النسيجية الملونة بالفضة لاحظ بينها خلايا دبقية بحمية هيولية قليلة. تكبير 200. صبغة الفضة.

متفرعة من الألياف العصبية (الشكل 9-16). تتكون الطبقة الحبيبية من عصبونات صغيرة (هي الخلايا الأصغر في الجسم) متراصة بشكل كثيف مقارنة مع خلايا الطبقة الذرية ذات الخلايا المتناثرة (الشكل 9-16).

يظهر في المقاطع العرضية في **الحبل الشوكي** Spinal cord مادة بيضاء محيطية ومادة رمادية مركزية على شكل حرف H (الشكل 9-17). يوجد في مركز المادة الرمادية ثقب يدعى **القناة المركزية** Central canal مبطنة بخلايا البطانة العصبية. تشكل المادة الرمادية **قروناً أمامية** Anterior horns تحتوي على عصبونات محركة وتشكل محاويرها الجذور البطنية للأعصاب الشوكية **وقروناً خلفية** posterior horns تستقبل الألياف الحسية من عصبونات العقد الشوكية (الجذور الظهرية). عصبونات الحبل الشوكي متعددة الأقطاب كبيرة الحجم وخاصة في القرون الأمامية حيث توجد العصبونات المحركة (الشكل 9-17).

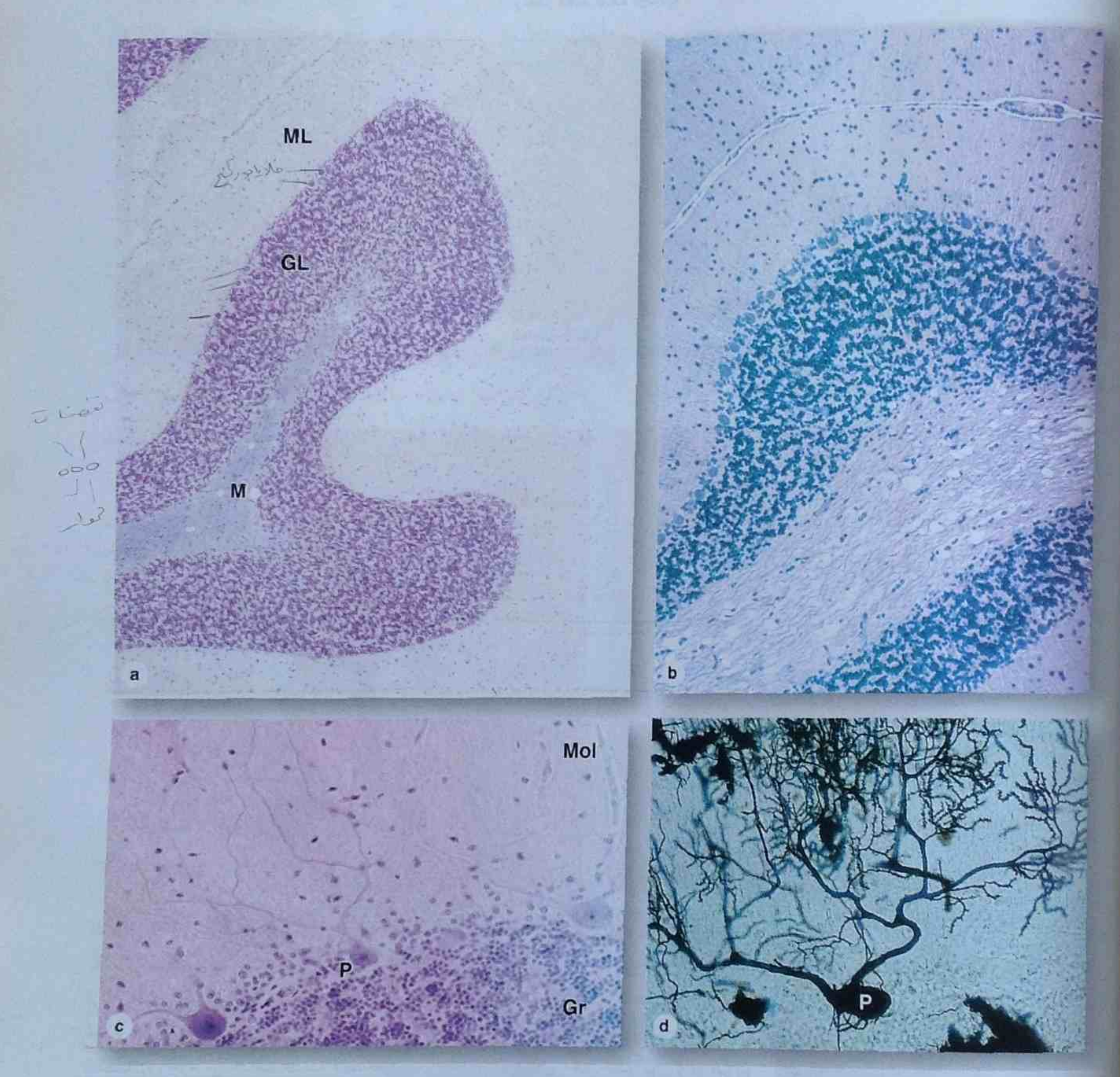
السحايا Meninges

تحمي الجمجمة والعمود الفقري في الجهاز العصبـي المركزي. يوجد بين العظم والنسيج العصبـي أغشية من نسيج ضام تدعى السحايا (الشكل 9-18 والشكل 9-19). تتكون السحايا من ثلاث طبقات:

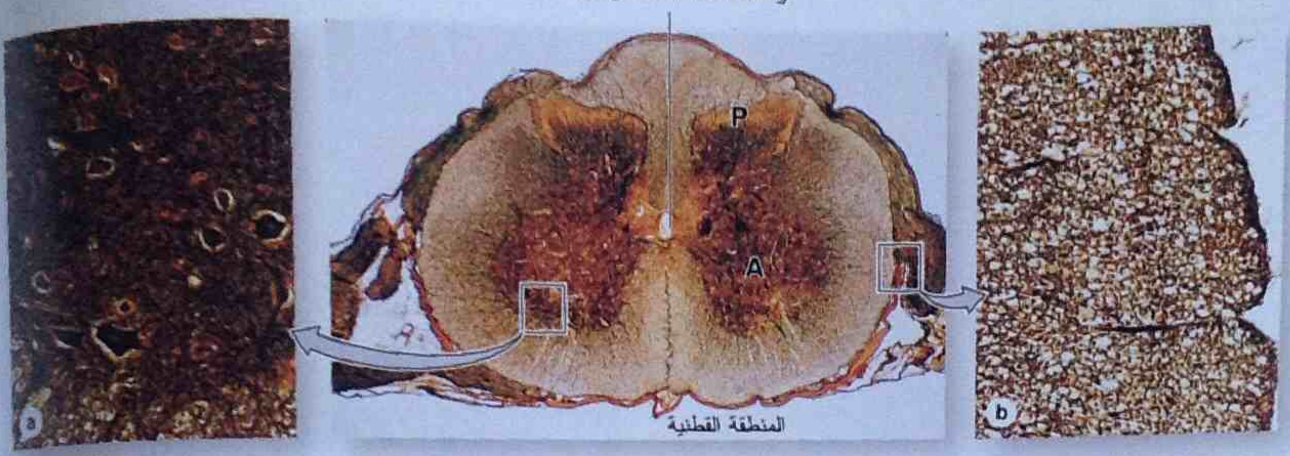
الأم الجافية Dura Mater

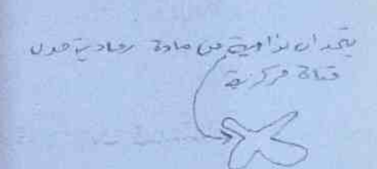
طبقة خارجية سميكة من نسيج ضام كثيف متواصل مع سمحاق عظام الجمجمة. تنفصل الأم الجافية المغلفة للنخاع الشوكي عن سمحاق الفقرات **بفراغ فوق جافي** Epidural space يحتوي على أوردة رقيقة الجدران ونسيج ضام فجوي.

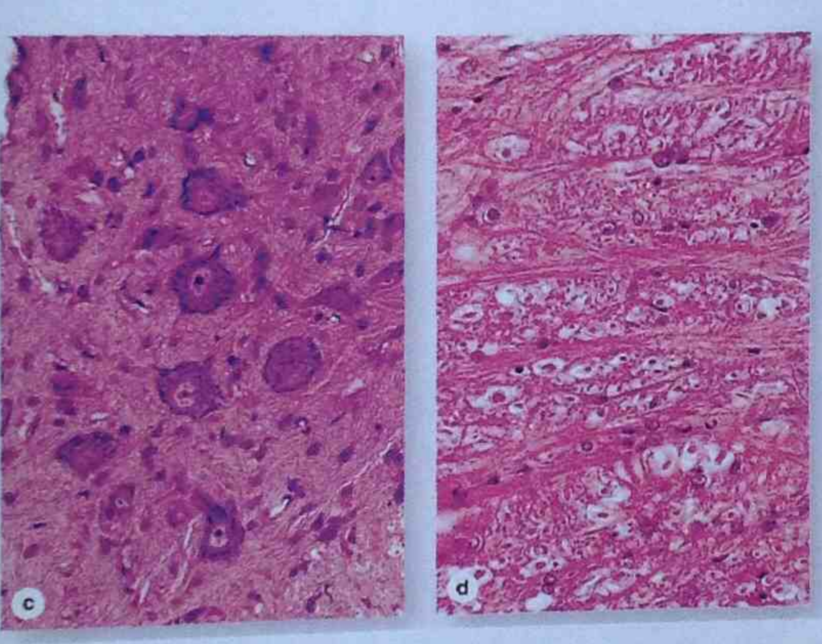
تنفصل الأم الجافية بشكل دائم عن الغشاء العنكبوتـي بفراغ ضيق **تحت جافي** Subdural. يغطي السطح الداخلي والخارجي لأم الجافية في الحبل الشوكي بظهارة أسطوانية بسيطة ذات أصل متوسطي (الشكل 9-18).



الشكل 9-16: المخيخ. (**a**) قشرة المخيخ مُلَفَّفة لوجود العديد من الطيات الصغيرة المميزة. كل طية مدعومة بمركز من لب مخيخي (M) يمثل المادة البيضاء المكونة من مجموعة كبيرة من المحاوير. تكبير 6، صبغة كريسيل البنفسجي. (**b**) يحيط بلب المخيخ مباشرة طبقة حبيبية (GL) تتكون من أجسام خلايا عصبية كروية صغيرة جداً متراصة للغاية. تتكون الطبقة الخارجية الذرية (الجزئية) (ML) من لبد عصبـــي والقليل من العصبونات المتناثرة. تكبير 20 صبغة (H&E). (**c**) يوجد في الحد الفاصل بين الطبقة الحبيبية والطبقة الذرية طبقة واحدة من أجسام خلايا عصبية كبيرة جداً تدعى خلايا بوركنج (P) تعبر محاويرها خلايا الطبقة الحبيبية (Gr) لتتحد مع ألياف لب المخيخ وتتفرع تغصناتها في أرجاء الطبقة الذرية (MOL). تكبير 40 صبغة H&E. (**d**) لا تظهر التغصنات بشكل واضح بصبغة H&E. تمتلك التغصنات في خلايا بوركنج على مئات من فروع صغيرة مغطاة بأشواك تغصنية تشاهد بملونات الفضة. إن محاوير العصبونات الصغيرة في الطبقة الحبيبية غير مغمدة تخترق الطبقة الذرية وتشكل مشابك مع أشواك تغصنات خلايا بوركنج. تحتوي الطبقة الذرية في قشرة المخيخ على القليل من العصبونات أو الخلايا الأخرى. تكبير 40. صبغة الفضة.







الشكل 9-17: الحبل الشوكي. يختلف قطره بعض الشيء على كامل طوله ويبدو في المقطع العرضي متناظر حول قناة مركزية صغيرة مملوءة بالسائل الدماغي الشوكي. بخلاف المخ والمخيخ، تتوضع المادة الرمادية في الحبل الشوكي داخلياً مشكلة تقريباً بنية على شكل حرف H مكونة من قرنين. قرنين حسيين خلفيين (P) وقرنين حركيين أماميين (A) يتحدان بزاوية من مادة رمادية حول قناة مركزية.(**a**) يكثر في المادة الرمادية خلايا نجمية دبقية و عصبونات كالعصبونات المحركة في القرون البطنية. (**b**) تحيط المادة البيضاء بالمادة الرمادية وتحتوي بشكل أساسي على خلايا قليلة التغصنات وحزم من ألياف عصبية مغمدة بالميالين على كامل طول الحبل الشوكي. (**c**) صورة مجهرية لعصبونات محركة كبيرة في القرون البطنية تحتوي على نوى كبيرة فيها نويات واضحة وهيولى غنية بمادة أليفة اللون (جسيمات نيسل) مما يشير مجموعها إلى تصنيع بروتيني كثيف للمحافظة على محاوير العصبونات التـي تمتد لمسافات كبيرة. (**d**) تحتوي الحزم الممتدة على طول الحبل الشوكي في نقطة الالتقاء البطنـي للمادة البيضاء بالقناة المركزية في المقطع العرضي على أغماد ميالينة فارغة محيطة بمحاوير. توجد حزم من محاوير آيوزينية التلون تمتد من جانب إلى آخر في الحبل الشوكي كحزم طولية مقطوعة طولانياً. تكبير الشكل المركزي 5 و a و b هو 200. الشكل ملون a و b بملون الفضة و d-c بملون H&E.

الغشاء العنكبوتي Arachroid

يتكون الغشاء العنكبوتـي من جزأين هما: طبقة من نسيج ضام متواصلة مع الأم الجافية، وشبكة من ترابيق رخوة منتظمة تحتوي على كولاجين وأرومات ليفية متواصلة مع الأم الحنون العميقة. يوجد حول الترابيق تجويف ذو بنية اسفنجية يدعى **الفراغ تحت العنكبوتـي** Subarachnoid space مملوء بسائل دماغي نخاعي يشكل الفراغ وسادة هيدروليكيّة تحمي الجهاز العصبـي المركزي من الرضوض ويتواصل مع بطينات الدماغ.

يعتقد بأن النسيج الضام في الغشاء العنكبوتـي خال من الأوعية الدموية نظراً لخلوه من الشعيرات المغذية ولكن تعبر من خلاله أوعية دموية كبيرة (الشكل 9-18). نظراً لاحتواء الغشاء العنكبوتـي على القليل من الترابيق في الحبل الشوكي لذا من السهولة تمييزه بوضوح عن الأم الحنون في هذه المنطقة. نظراً لارتباط الغشاء العنكبوتـي والأم الحنون غالباً ما يعتبر غشاء واحد يدعى **الغشاء العنكبوتـي-الحنونـي** Pia-arachnoid membrane.

في بعض المناطق يخترق الغشاء العنكبوتـي الأم الجافية مشكلاً بروزات تنتهي في الجيوب الوريدية في الأم الجافية. تُغطي هذه البروزات المملوءة بالسائل الدماغي الشوكي بخلايا بطانية تدعى الزغابات العنكبوتية Arachnoid villi تتمثل وظيفتها إعادة امتصاص السائل الدماغي الشوكي إلى الجيوب الوريدية.

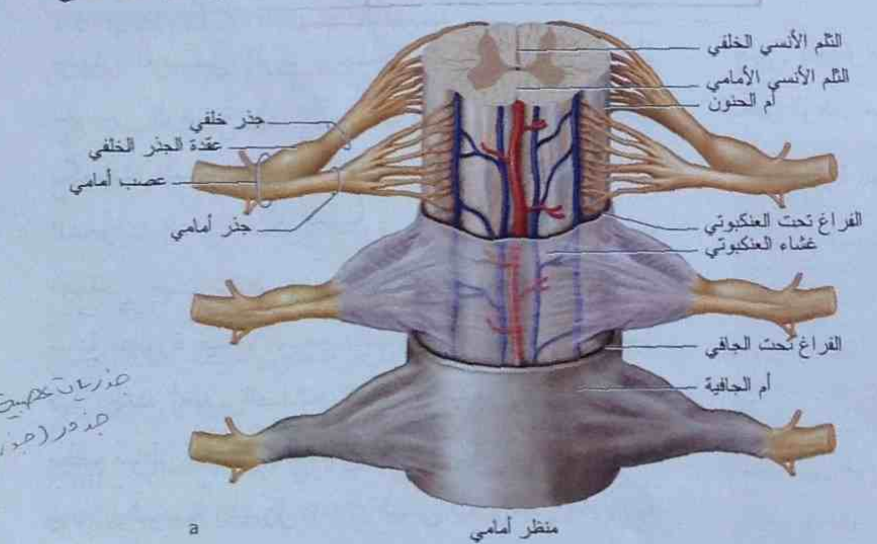
الأم الحنون Pia Mater

تبطن من الداخل بخلايا مسطحة تنشأ من خلايا متوسطية ملاصقة لسطح النسيج العصبـي المركزي، إلا أن هذه الطبقة لا تشكل اتصالاً مع الخلايا العصبية أو الألياف العصبية. يتوضع بين الأم الحنون والمكونات العصبية طبقة رقيقة من استطالات الخلايا النجمية الدبقية التـي تلتصق بشدة بالأم الحنون وتشكل حاجزاً فيزيائياً في محيط الجهاز العصبـي المركزي. يفصل هذا الحاجز نسيج الجهاز العصبـي المركزي عن السائل الدماغي الشوكي في الفراغ تحت العنكبوتـي (الشكل 9-19).

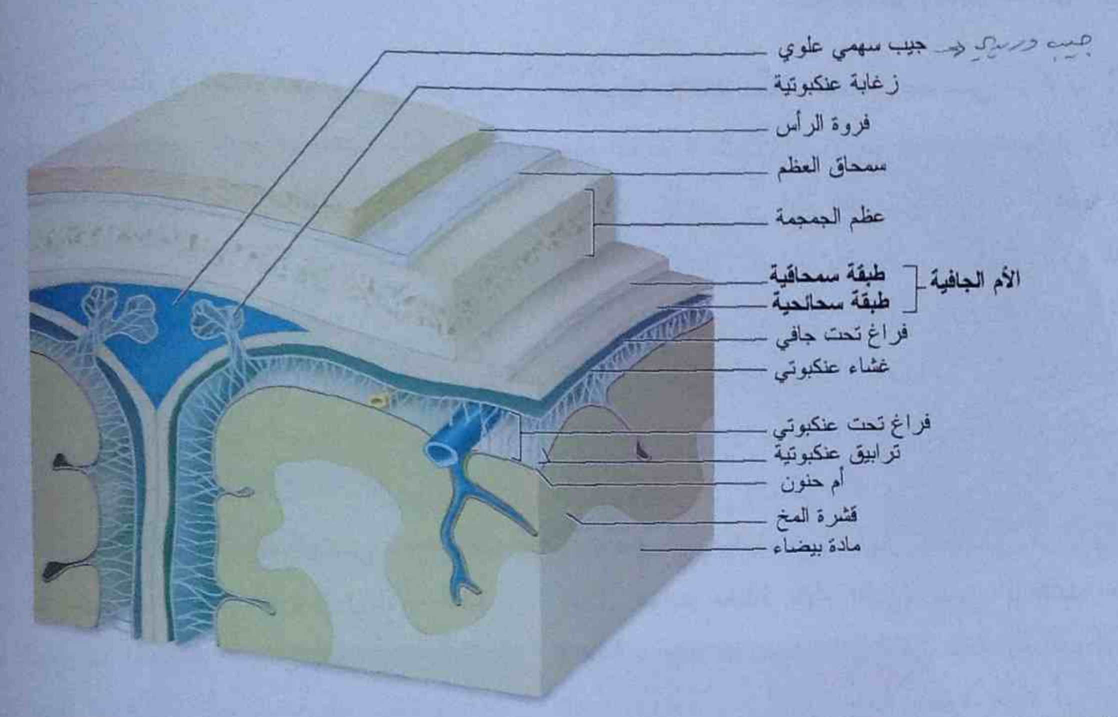
تخترق الأوعية الدموية الجهاز العصبـي المركزي من خلال قنوات مغطاة بالأم الحنون تدعى **فراغات حول وعائية** Perivascular spaces. تختفي طبقة الأم الحنون عند تفرع الأوعية الدموية إلى أوعية صغيرة جداً. من ناحية أخرى تبقى الشعيرات الدموية مغطاة كاملاً باستطالات الخلايا النجمية الممتدة (الشكل 9-11).

الحاجز الدموي الدماغي Blood-Brain Barrier

حاجز وظيفي يقوم بتنظيم عبور المواد من الدم إلى نسيج



الشكل 9-18: الحبل الشوكي والسحايا. (a) رسم تخطيطي للحبل الشوكي يوضح طبقات السحايا الثلاث المكونة من نسيج ضام: الأم الحنون والعنكبوتية والأم الجافية. تلتحم الأم الجافية جزئياً بسمحاق العظم الواقي للفقارات (غير موضحة هنا). كما يوضح مسار الأوعية الدموية في الفراغ تحت العنكبوتـي وجذريات عصبية تلتحم لتشكل جذوراً خلفية وأمامية للأعصاب الشوكية. تحتوي العقد العصبية للجذور الخلفية على أجسام خلايا الألياف الحسية التـي تتوضع في الثقوب بين الفقرية. (b) مقطع قريب من الشق الأمامي الوسطانـي لطبقة الأم الجافية (D) والفراغ تحت الجافي (SD) المبطن بخلايا شبه ظهارية مسطحة. تبدو الطبقة السحائية الثانية كمادة عنكبوتية سميكة تشبه الشبكة (A) تحتوي على فراغ تحت عنكبوتـي كبير (SA) وحواجز من نسيج ضام (T). يملأ السائل الدماغي الشوكي الفراغ تحت العنكبوتي. تعمل الطبقة العنكبوتية كوسادة ماصة للصدمات بين الدماغ والجمجمة. لاحظ مسار الأوعية الدموية في الغشاء العنكبوتي. تبدو الطبقة الداخلية للأم الحنون (P) رقيقة وغير مفصولة تماما عن الغشاء العنكبوتي، يطلق عليهما أحياناً الغشاء العنكبوتـي الحنونـي أو السحايا الرقيقة. يوجد بين المادة البيضاء (WM) والأم الحنون (P) فراغ في الحبل الشوكي ناجم عن خدعة نسيجية في أثناء عملية التقطيع، في الحالة الطبيعية ترتبط الأم الحنون بشدة بطبقة من استطالات الخلايا الدبقية النجمية على سطح النسيج الجهاز العصبـي المركزي. تكبير 100، ملون H&E.



الشكل 9-19: السحايا حول الدماغ. تغطي الأم الجافية والطبقة العنكبوتية والأم الحنون كامل سطح الدماغ إلا أنه غالباً ما تلتصق الأم الجافية بسمحاق القحف عند إزالة الدماغ. يشبه ترتيب السحايا القحفية نظيرتها في النخاع الشوكي. يظهر الرسم التخطيطي زغابات الغشاء العنكبوتي التي تشكل جيوباً عنكبوتية بعيدة عن نسيج الدماغ وتخترق الأم الجافية وتدخل الجيوب الوريدية المملوءة بالدم الموجودة في الجملة الوعائية لسمحاق العظم. تقوم الزغابات العنكبوتية بالتخلص من الكمية الفائضة من السائل الدماغي الشوكي إلى الدم. تتفرع الأوعية الدموية في الطبقة العنكبوتية إلى شرايين وأوردة صغيرة تدخل نسيج الدماغ حاملة الأوكسجين والمواد الغذائية. تُغطى هذه الأوعية الدموية الصغيرة بالأم الحنون في البداية بينما تُغطى الشعيرات الدموية بالأرجل حول الوعائية للخلايا النجمية فقط.

الجهاز العصبي المركزي بشكل محكم أكثر من معظم الحواجز الوظيفية في الأنسجة الأخرى لذا فهو يحمي مكونات البيئة المجهرية العصبية. تمثل الخلايا البطانية للشعيرات الدموية المكون البنيوي الرئيس للحاجز الدموي الدماغي حيث ترتبط مع بعضها بإحكام شديد بارتباطات سادة متطورة جداً لا تسمح بالعبور الخلوي أو تسمح بعبور قليل جداً. تُغلف الصفائح القاعدية للشعيرات الدموية في معظم مناطق الجهاز العصبي المركزي بأقدام حول وعائية للخلايا النجمية (الشكل 9-11) التي تنظم عبور الجزيئات والشوارد من الدم إلى الدماغ.

تتمثل وظيفة الحاجز الدموي الدماغي بالمحافظة على تركيب ثابت ومتوازن للشوارد في السائل الخلالي المحيط بالعصبونات والخلايا الدبقية العصبية الضرورية لوظائفها، وحماية الخلايا من العوامل المعدية والسامة الخطيرة. لا تتواجد مكونات الحاجز الدموي الدماغي في الضفيرة المشيمية حيث تفرز السائل الدماغي الشوكي وأيضاً في الفص الخلفي للغدة النخامية التي تحرر الهرمونات وكذلك في مناطق الوطاء حيث يتم مراقبة مكونات البلازما.

الضفيرة المشيمية Choroid Plexus

نسيج شديد التخصص يبرز كطيات دقيقة فيها العديد من الزغابات في بطينات الدماغ الأربعة الكبيرة (الشكل 4-20). توجد في سقف البطين الرابع والثالث وجزئياً في الجدران الجانبية للبطينات الجانبية. تتصل خلايا البطانة العصبية في جميع هذه المناطق مباشرة بالأم الحنون.

تحتوي كل زغابة في الضفيرة المشيمية على طبقة رقيقة وعائية من الأم الحنون مغطاة بخلايا البطانة العصبية المكعبة. تتمثل الوظيفة الأساسية للضفيرة المشيمية بامتصاص الماء من الدم وتحريره كسائل دماغي شوكي يملأ بطينات الدماغ بشكل كامل والقناة المركزية في الحبل الشوكي والفراغ تحت العنكبوتي والفراغ حول الوعائي. السائل الدماغي الشوكي مهم في استقلاب الجهاز العصبي المركزي ويعمل على امتصاص الصدمات الميكانيكية.

السائل الدماغي الشوكي سائل شفاف كثافته منخفضة يحتوي على كمية قليلة جداً من البروتين إضافة لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكلور. توجد فيه خلايا لمفاوية مبعثرة بشكل طبيعي. يُفرز السائل الدماغي الشوكي باستمرار من الضفيرات المشيمية ويجري في بطينات الدماغ والقناة المركزية ومنها يعبر إلى الفراغ تحت العنكبوتي. تقوم الزغابات العنكبوتية بإعادة امتصاص السائل الدماغي الشوكي إلى مجرى الدم الوريدي نظراً لخلو النسيج العصبـــي من الأوعية اللمفاوية.

التطبيق الطبي

يؤدي انخفاض امتصاص السائل الدماغي الشوكي أو إعاقة جريانه في أثناء التطور الجنيني أو بعد الولادة خارج بطينات الدماغ إلى حالة معروفة تسمى استسقاء دماغياً Hydroce-phalus الذي يسبب تضخم كبير في الرأس يتبعه تخلف عقلي.

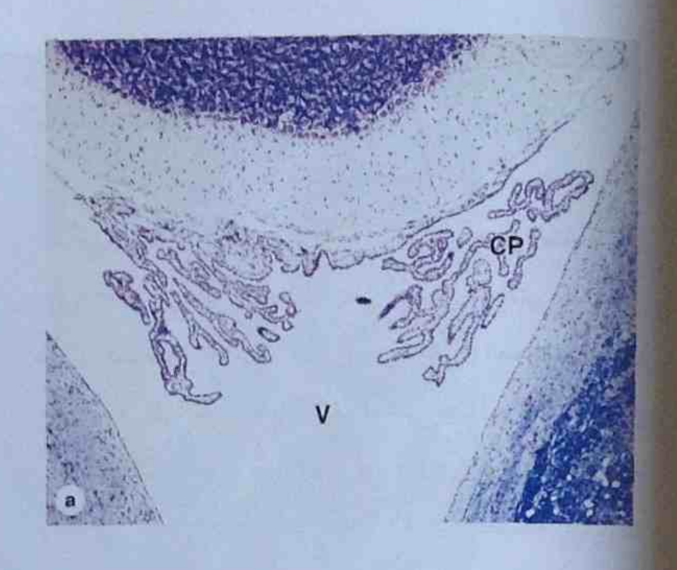
الجهاز العصبي المحيطي

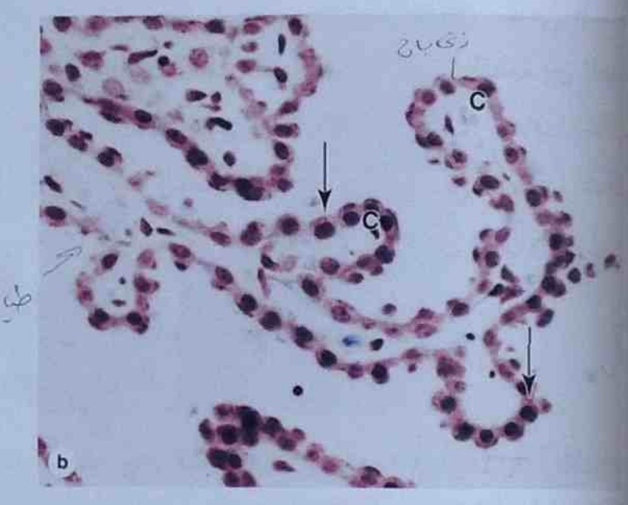
Peripheral Nervous System

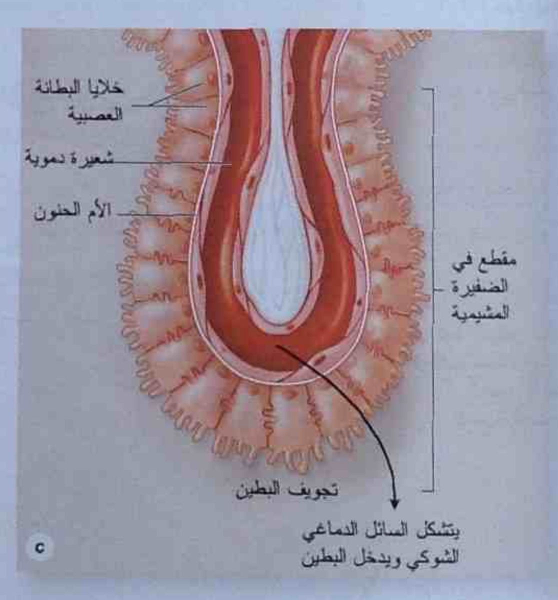
تعد الأعصاب والعقد العصبية والنهايات العصبية المكونات الرئيسة للجهاز العصبـــي المحيطي. الأعصاب هي حزم من ألياف عصبية (محاوير) محاطة بخلايا دبقية ونسيج ضام.

الألياف العصبية Nerve fibers

تتكون الألياف العصبية من محاوير مُغلفة بغمد خاص ينشأ من العرف العصبـــي الجنينـــي. مثلما هو الحال في أعصاب الجهاز العصبـــي المركزي فإن الأعصاب المحيطية تحتوي على مجموعات من ألياف عصبية تُغلف محاويرها بخلايا شوان وتسمى خلايا غمدية عصبية (الشكل 9-e10). قد تشكل أو لا تشكل الخلايا الغمدية العصبية غمد ميالينـــي حول المحاوير تبعاً لقطرها.







الشكل 9-20: الضفيرة المشيمية. تتكون من مناطق شديدة التخصص في النسيج العصبـــي تحتوي على خلايا البطانة العصبية وطبقة الأم الحنون الغزيرة بالأوعية الدموية وتبرز من جدران خاصة في بطينات الدماغ. (**a**) مقطع في جانبـــي الضفيرة العصبية (CP) تبرز في البطين الرابع (V) قرب المخ والمخيخ. لاحظ طيات دقيقة تحتوي على زغابات شبه أصبعية تكبير 12، صبغة H&E. (**b**) بالتكبير العالي تبدو الزغابة غنية بالشعيرات دموية (C) ومغطاة بطبقة مستمرة من خلايا البطانة العصبية (أسهم)، تكبير 100، ملون H&E. (**c**) ضفيرة عصبية متخصصة بنقل الشوارد والماء عبر الخلايا البطانية الوعائية وخلايا البطانة العصبية وتحريرها كسائل دماغي شوكي.

عادة ما تكون المحاوير صغيرة القطر أليافاً عصبية غير مغمدة (الشكل 9-22 و9-25)، وبزيادة قطر المحاوير تُغمد بعدة أغمدة متحدة المركز من الخلية المغلفة مشكلةً أليافاً عصبية مغمدة بالميالين (الشكل 9-22 و9-23).

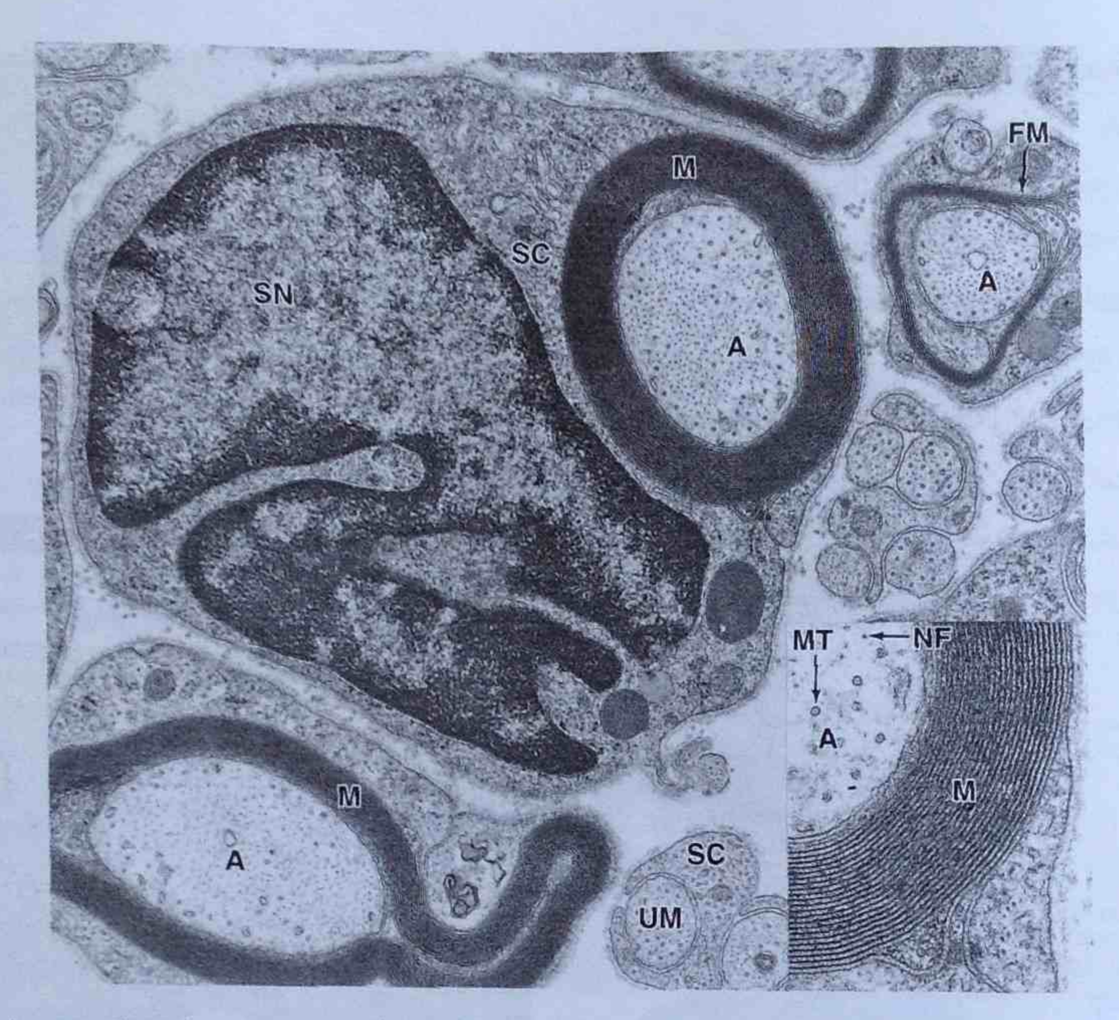
الألياف المغمدة بالميالين Myelinated Fibers

بينما تنمو المحاوير ذات الأقطار الكبيرة في الجهاز العصبـــي المحيطي تُغلف المحاوير على كامل طولها بالعديد من الخلايا الغمدية العصبية غير المتمايزة وتصبح أليافاً عصبية مغمدة. يحيط غشاء الخلية الغمدية العصبية (شوان) حول المحوار ويلتف حوله عدة مرات عند دوران جسم الخلية الغمدية العصبية (الشكل 9-21). تتحد أغشية الخلية الغمدية العصبية كطبقة **ميالين**، وهو معقد بروتينـــي شحمي أبيض اللون يزول جزؤه الشحمي جزئياً في التحضيرات النسيجية الروتينية كجميع أغشية الخلايا (الشكل 9-4 و9-17). بالمجهر الإلكترونـــي النافذ يبدو غمد الميالين بوضوح كغطاء سميك كثيف إلكترونياً مكون من طبقات غشائية مستقلة (الشكل 9-22).

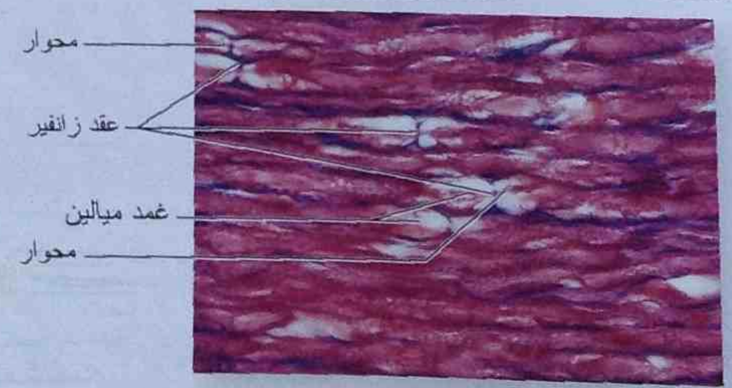
تحتوي أغشية الخلية الغمدية العصبية على نسبة عالية من الشحوم أكثر من أغشية الخلايا الأخرى. يعمل غمد الميالين على حماية المحاوير والمحافظة على وسط شاردي ثابت من أجل كمونات العمل. تظهر بين الخلايا الغمدية العصبية المتجاورة **ثغرات عقدية** صغيرة على طول الغمد الميالين تدعى **عقد رانفيير** Nodes of Ranvier (الشكل 9-10e و9-23). تغطي استطالات الخلايا الغمدية العصبية المتشابكة عقد رانفيير بشكل جزئي (الشكل 9-24). تدعى المسافة المحورية المغطاة بخلية غمدية عصبية واحدة **القطعة بين العقد** Internode قد يصل طولها أكثر من 1 مم. بخلاف الخلايا الدبقية قليلة التغصنات في الجهاز العصبـــي المركزي تشكل خلايا شوان غمد ميالينـــي حول جزء من محوار واحد.



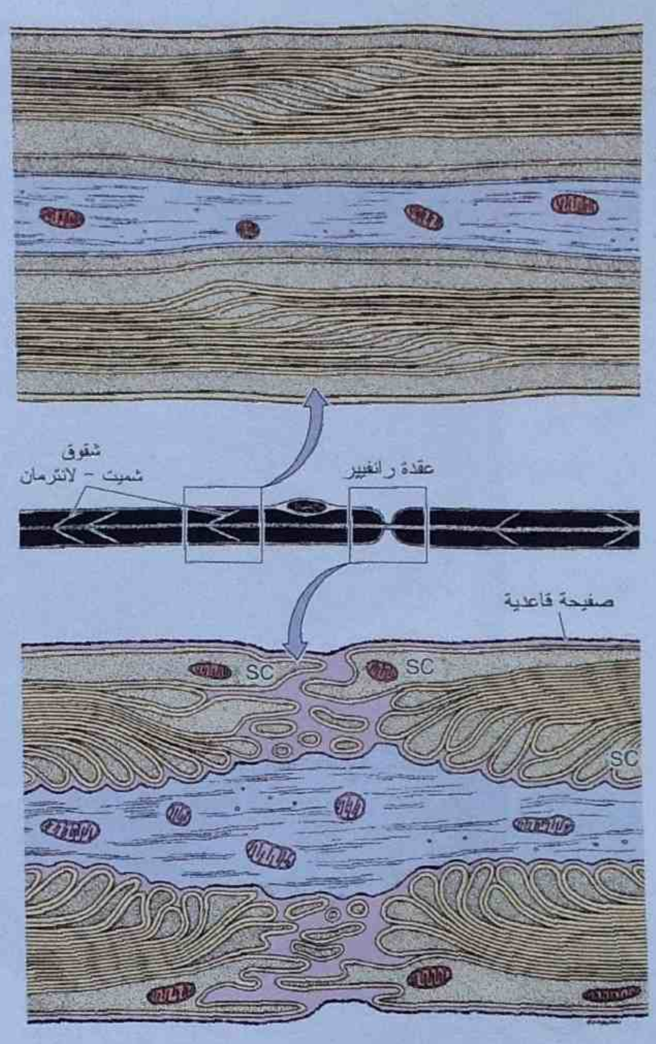
الشكل 9-21: عملية تشكل غمد الميالين في المحاوير ذات الأقطار الكبيرة في الجهاز العصبـــي المحيطي. تُغلف خلية شوان أو خلية غمدية عصبية واحدة جزء من طول المحوار. يلتحم غشاء خلية شوان بالمحوار ويتطاول عندما يلتف حول المحوار، في الوقت نفسه يدور جسم خلية شوان حول المحوار لعدة مرات. تشكل لفات أو طيات غشاء خلية شوان غمد الميالين ويبقى جسم الخلية خارج سطح المحوار. تؤمن طبقات الميالين الغنية جداً بالشحم العزل وتسهل تشكل كمونات العمل على طول غمد المحور.



الشكل 9-22: البنية الدقيقة للألياف المغمدة وغير المغمدة بالميالين. مقطع عرضي لألياف عصبية في الجهاز العصبي المحيطي بالمجهر الالكتروني النافذ يبين الاختلافات بين المحاوير المغمدة وغير المغمدة. المحاوير الكبيرة مغلفة بغمد ميالين سميك (M) مكون من طبقات عديدة لغشاء خلية شوان. يبين الشكل المدرج (الصغير) طبقات غشائية مستقلة من غمد الميالين وخيوط عصبية (NF) ونبيبات دقيقة (MT) وهيولى محورية (A). يوجد في مركز الشكل خلية شوان فيها نواة نشيطة (SN) وهيولى غنية بجهاز غولجي (SC). يُشاهد في الجزء الأيمن محوار في طور التشكل حوله غمد ميالينـي (FM). تبدو المحاوير غير المغمدة (UM) أصغر قطراً وتُغلف عدة محاوير بخلية شوان واحدة (SC). لا تشكل الخلية الدبقية لفات أو طيات ميالينية حول المحاوير الصغيرة ولكن تغلفها. في كلا الحالتين تحيط خلية شوان بالمحوار إذا شكلت غمد ميالين أم لم تشكله كما هو مبين هنا. تحاط خلية شوان بصفيحة خارجية تحتوي على كولاجين نمط IV ولامينين كالصفيحة القاعدية في الخلايا الظهارية. تكبير 70,000.



الشكل 9-23: عقد رانفيير وغمد الليف العصبـي. مقطع طولي لألياف عصبية مغمدة بالميالين يُظهر عقد رانفيير أو ثغرات عقدية صغيرة الحجم. عقد رانفيير ثغرات وظيفية هامة في غمد الميالين بين خلايا شوان المتجاورة. يمكن مشاهدة المحوار يجتاز كل ثغرة عقدية. تنتج خلايا شوان صفيحة خارجية شبيهة بالصفيحة القاعدية في الخلايا الظهارية. تحتوي الصفيحة الخارجية لخلية شوان على كولاجين IV متواصلة مع النسيج الضام المحيطي الغنـي بالألياف الشبكية. يشكل النسيج الضام غمد الليف العصبـي حول خلية شوان في جميع الألياف العصبية المحيطية ذو لون الأزرق هنا. تكبير 400، ثلاثي كروم لمالوري.



الشكل 9-24: غمد الميالين وثغرات رانفير. يظهر **الرسم التخطيطي في وسط الشكل** ليفاً عصبياً محيطياً مغمداً بالميالين. يُغلف المحوار بغمد ميالينـــي يحتوي بالإضافة إلى غشاء خلية شوان على شقوق ميالينية (شقوق شميت - لانترمان) تمثل مسافات بين أغشية خلية شوان فيها بعض هيولى خلية شوان. يبين **الرسم التخطيطي العلوي** يظهر البنية الدقيقة لمجموعة واحدة من شقوق شميت لانترمان. تحتوي هذه الشقوق على هيولى خلايا شوان التـــي لا تحل محل جسم الخلية في أثناء تشكل غمد الميالين. تتحرك هيولى خلايا شوان ببطء على طول غمد الميالين وتشكل فراغات (شقوق) بين الطبقات الغشائية تسمح بتجديد بعض مكونات الغشاء حسب الحاجة وتحافظ على غمد الميالين. يظهر **الرسم التخطيطي السفلي** البنية الدقيقة لعقد رانفيير. الاستطالات المتشابكة الممتدة من الطبقات الخارجية لخلايا شوان (SC) تغطي بشكل جزئي غمد المحوار وتتصل به في عقد رانفيير. يعمل هذا الاتصال كحاجز جزئي يمنع حركة المواد من وإلى الفراغ حول المحواري بين غمد المحوار وخلية شوان. تستمر الصفيحة القاعدية أو الخارجية المحيطة بخلية شوان في منطقة عقدة رانفير. يُغطى الليف العصبـــي بطبقة رقيقة من نسيج ضام من غمد الليف العصبـــي في الألياف العصبية المحيطة.

الألياف غير المغمدة بالميالين Unmyelinated fibers

إن الجهاز العصبـــي المركزي غنـــي بالمحاوير غير المغمدة بالميالين إطلاقاً، الموجودة بشكل حر بين استطالات الخلايا الدبقية والعصبية. من ناحية أخرى، في الجهاز العصبـــي المحيطي جميع المحاوير غير المغمدة مغلفة بطيات بسيطة من خلايا شوان (الشكل 9-25) إلا أن الخلايا الدبقية لا تلتف حول نفسها لتشكل طبقات من الميالين. تغلف خلية شوان واحدة العديد من المحاوير الصغيرة القطر بخلاف خلايا شوان المغلفة للمحاوير الميالينية، لا تشكل خلايا شوان المتجاورة عقد رانفيير على طول الألياف العصبية غير المغمدة.

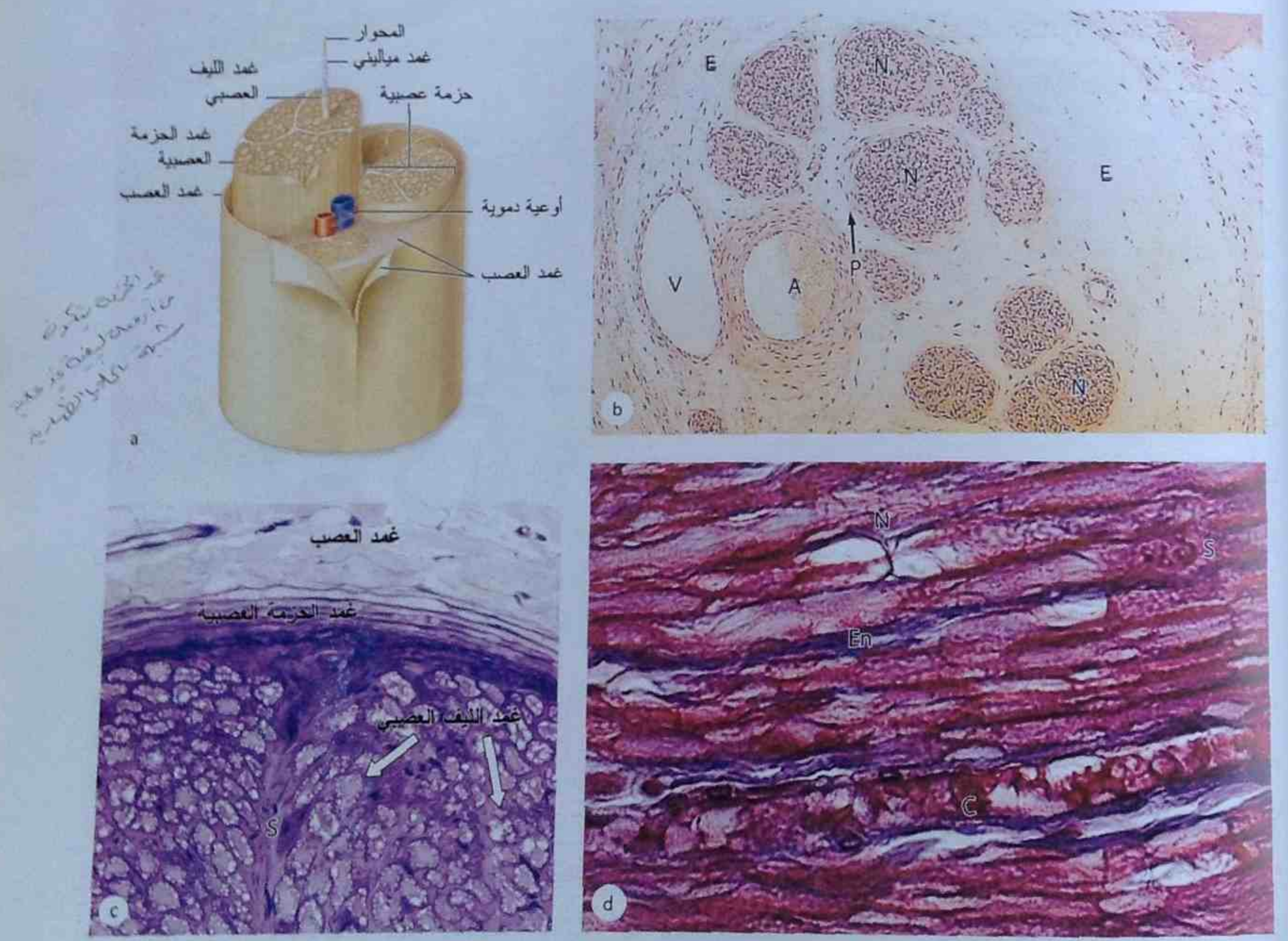


الشكل 9-25: الأعصاب غير المغمدة بالميالين. في أثناء تطور أجزاء العديد من المحاوير ذات الأقطار الصغيرة تُغلف بخلية غمدية عصبية واحدة. بعدها تُغلف المحاوير بشكل منفصل ويصبح كل محوار معلقاً بطيته أو بجيب في سطح خلية شوان ولا يتشكل غمد الميالين. لا يعتمد تشكل كمونات عمل والمحافظة عليها في المحاوير ذات الأقطار الصغيرة على العزل الذي يؤمنه غمد الميالين في المحاوير ذات الأقطار الكبيرة.

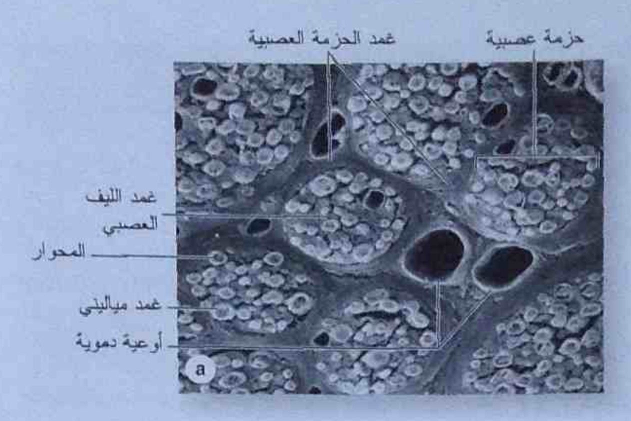
الأعصاب Nerves

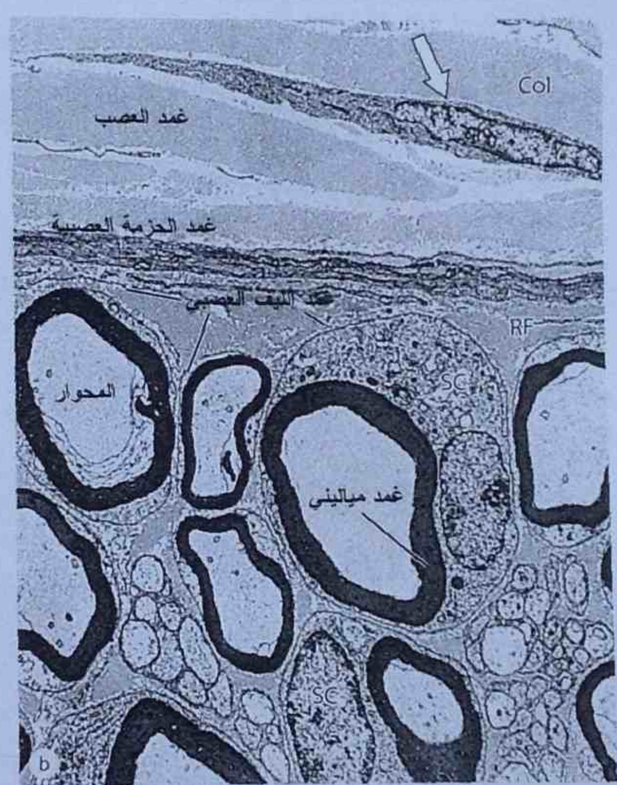
تتجمع الألياف العصبية في الجهاز العصبـــي المحيطي في حزم لتشكل أعصاباً. باستثناء الأعصاب الرقيقة جداً التـــي تحتوي على ألياف غير مغمدة فإن الأعصاب لونها أبيض وشكلها براق، نظراً لاحتوائها على الميالين والكولاجين. المحاوير وخلايا شوان في الأعصاب تُغلف بطبقات من

نسيج ضام (الشكل 9-26 و9-27). يوجد غطاء ليفي خارجي غير منتظم يدعى **غمد العصب** Epineurium يستمر عميقاً في العصب ويملأ الفراغ بين حزم الألياف العصبية. تحاط كل حزمة بغمد يدعى **غمد الحزمة العصبية** Perineurium وهو غطاء من نسيج ضام متخصص مكون من خلايا شبه ظهارية مسطحة. تتحد خلايا كل طبقة من طبقات **غمد الحزمة العصبية** بحوافها بارتباطات سادة، مما يجعل غمد الحزمة العصبية حاجز يمنع عبور الجزيئات الكبيرة. يؤدي غمد الحزمة وظيفة مهمة تتمثل في حماية الألياف العصبية والمحافظة على وسط مجهري داخلي. يوجد داخل غمد الحزمة العصبية محاوير مغمدة بخلايا شوان ومغلفة بنسيج ضام يدعى **غمد الليف العصبي** Endoneurium (الشكل 9-27). يتكون غمد الليف العصبي من طبقة رقيقة من نسيج ضام رخو يلتحم مع صفيحة خارجية مكونة من كولاجين نمط IV ولامينين وبروتينات أخرى تنتجها خلايا شوان.



الشكل 9-26: النسيج الضام في الأعصاب المحيطية. (**a**) تحاط الأعصاب المحيطية بثلاث طبقات من نسيج ضام موضحة برسم تخطيطي. (**b**) يتكون غمد العصب الخارجي من منطقة سطحية كثيفة ومنطقة عميقة تحتوي على أوعية دموية كبيرة (A و V) وحزم من ألياف عصبية (N). تحاط كل حزمة بغمد الحزمة (P) الذي يتكون من طبقات قليلة من الأرومات الليفية غير عادية شبيهه بالخلايا الظهارية والتـي تتحد مع بعضها بارتباطات سادة في الأجزاء المحيطية مشكلةً حاجزاً وعائياً عصبياً يساعد في تنظيم الوسط المجهري داخل الحزمة. تحاط المحاوير وخلايا شوان بدورها بطبقة رقيقة تدعى غمد الليف العصبي. تكبير 140، صبغة (H&E). (**c**) يمتد غمد الحزمة العصبية كحاجز (S) في الحزم الكبيرة، تكبير 200، صبغة PT. (**d**) مقطع طولي في عصب، ضمن الحزم يوجد غمد ليف عصبـي (EN) يحيط بشعيرات دموية (C) ويتواصل مع الصفيحة الخارجية التـي تنتجها خلايا شوان. يتلون كولاجين غمد الليف العصبـي بالأزرق. عقد رانفيير (N) ونواة خلايا شوان (S) واضحة. تكبير 400. صبغة ثلاثي الكروم لمالوري.





الشكل 9-27: البنية الدقيقة لعصب محيطي. (**a**) مقطع عرضي لعصب كبير بالمجهر الالكترونـــي الماسح يُظهر عدة حزم عصبية، تحاط كل حزمة بغمد وتحتوي على ألياف عصبية متراصة محاطة بأغماد ميالينية. تحتوي كل حزمة على شعرية دموية واحدة. ترتبط الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية بشدة مع بعضها وتشكل جزءاً من الحاجز العصبـــي الدموي الذي ينظم عبور المواد المختلفة من بلازما الدم إلى غمد الليف العصبي. تجري الأوعية الدموية الكبيرة في أعماق غمد العصب وتملأ الفراغ حول الحزم وأغمادها. تكبير 450. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ تظهر خلية أرومة ليفية (سهم) محاطة بكولاجين من غمد العصب، وثلاث إلى أربع طبقات من خلايا شديدة التسطح في غمد الحزمة العصبية تشكل جزءاً آخر من الحاجز العصبـــي الدموي. يوجد داخل غمد الحزمة العصبية غمد ليف عصبـــي غنـــي بألياف شبكية يحيط بجميع خلايا شوان. لاحظ نواتين لخليتـــي شوان (SC) في الألياف المغمدة، لاحظ وجود العديد من الألياف غير مغمدة بين خليتـــي شوان. تكبير 1200.

تتكون الأعصاب الصغيرة جداً من حزمة واحدة من الألياف العصبية توجد في مقاطع العديد من الأعضاء وغالباً ما تبدو ملتفة ومتعرجة في النسيج الضام (الشكل 9-28).

تؤمن الأعصاب اتصالاً بين الدماغ والحبل الشوكي والأعضاء الحسية والأعضاء المستفعلة (عضلات، غدد، ... إلخ). تحتوي الأعصاب على ألياف عصبية صادرة وواردة. تحمل الألياف العصبية الواردة المعلومات التـــي تحصل عليها من داخل الجسم والوسط المحيط بالجهاز العصبـــي المركزي بينما تحمل الألياف العصبية الصادرة دفعات عصبية من الجهاز العصبـــي المركزي إلى الأعضاء المستفعلة تحت إشراف المراكز العصبية. تدعى الأعصاب الحاوية فقط على ألياف حسية Sensory nerve **أعصاب حسية** بينما تدعى الأعصاب التـــي تحمل الدفعات العصبية إلى أعضاء المستفعلة **أعصاب حركية** Motor nerve. تحتوي معظم الأعصاب على كلا النوعين من الألياف حسية وحركية وتدعى **أعصاب مختلطة** Mixed nerve وعادة ما تحتوي الأعصاب المختلطة على محاوير مغمدة وغير مغمدة بالميالين (الشكل 9-b27).

العقد العصبية Ganglia

بنـــى بيضاوية تحتوي على أجسام خلايا عصبية وخلايا دبقية مدعومة بنسيج ضام. نظراً لكونها تعمل كمحطة استقبال وإرسال الدفعات العصبية حيث يدخل عصب ويخرج آخر من كل عقدة عصبية. يمكن تحديد فيما إذا كانت العقد العصبية **حسية أم حركية** من خلال اتجاه الدفعات العصبية.

عقد حسية Sensory ganglia

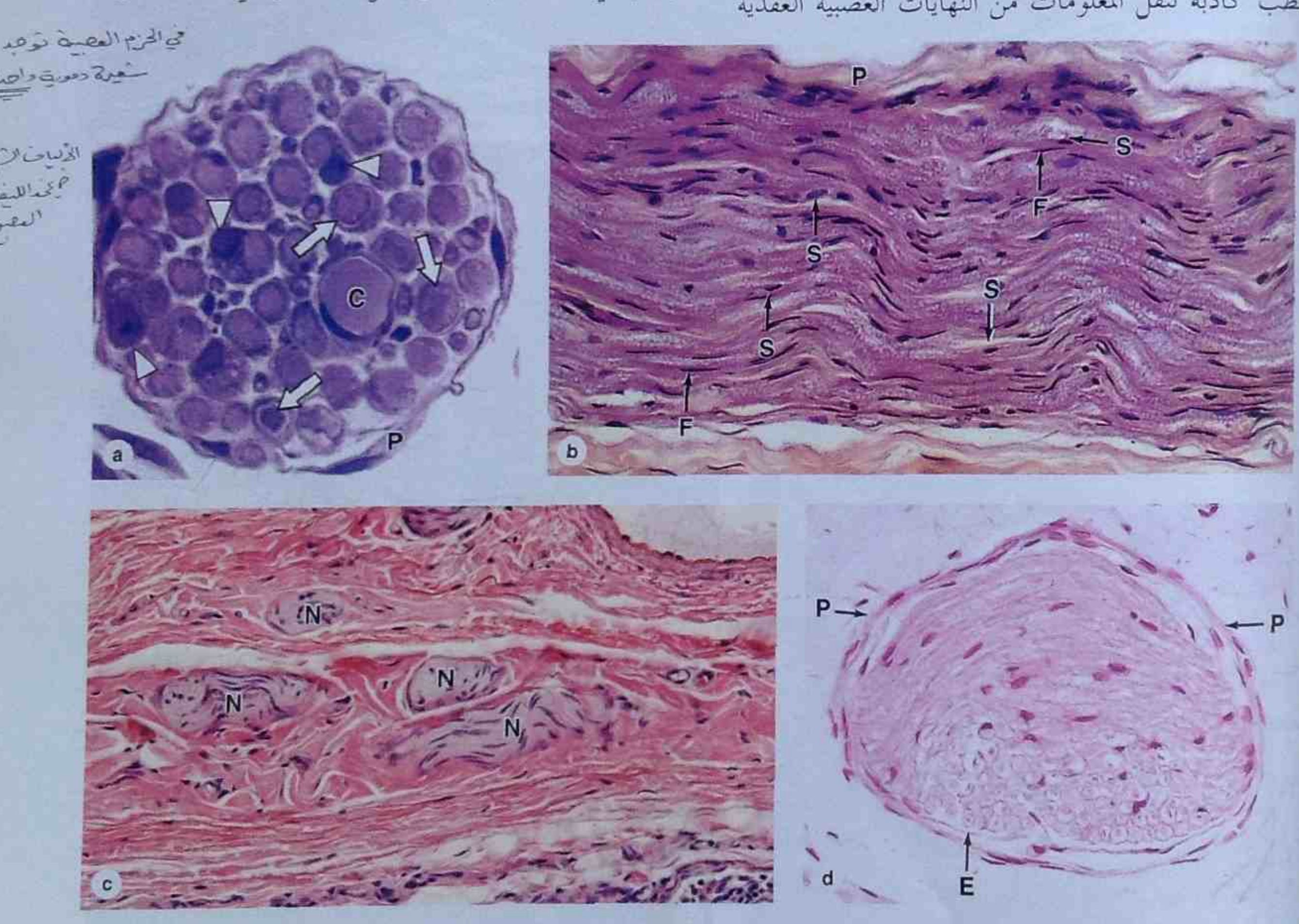
تتلقى العقد الحسية الدفعات العصبية الواردة إلى الجهاز العصبـــي المركزي. يوجد نوعان من العقد الحسية: عقد قحفية Cranial مرافقة الأعصاب القحفية وعقد شوكية Spinal مرافقة للجذر الظهري للأعصاب الشوكية. تحاط أجسام الخلايا العصبية الكبيرة في هذه العقد بنطاق يشبه

صفيحة رقيقة من خلايا دبقية صغيرة تدعى **الخلايا الساتلة أو التابعة** (الشكل f10-9). تنشأ هذه الخلايا من خلايا العرف العصبـــي وتشكل وسطاً مجهرياً من أجسام الخلايا مما يسمح بإنتاج كمونات عمل غشائية وينظم التبادل الاستقلابـــي.

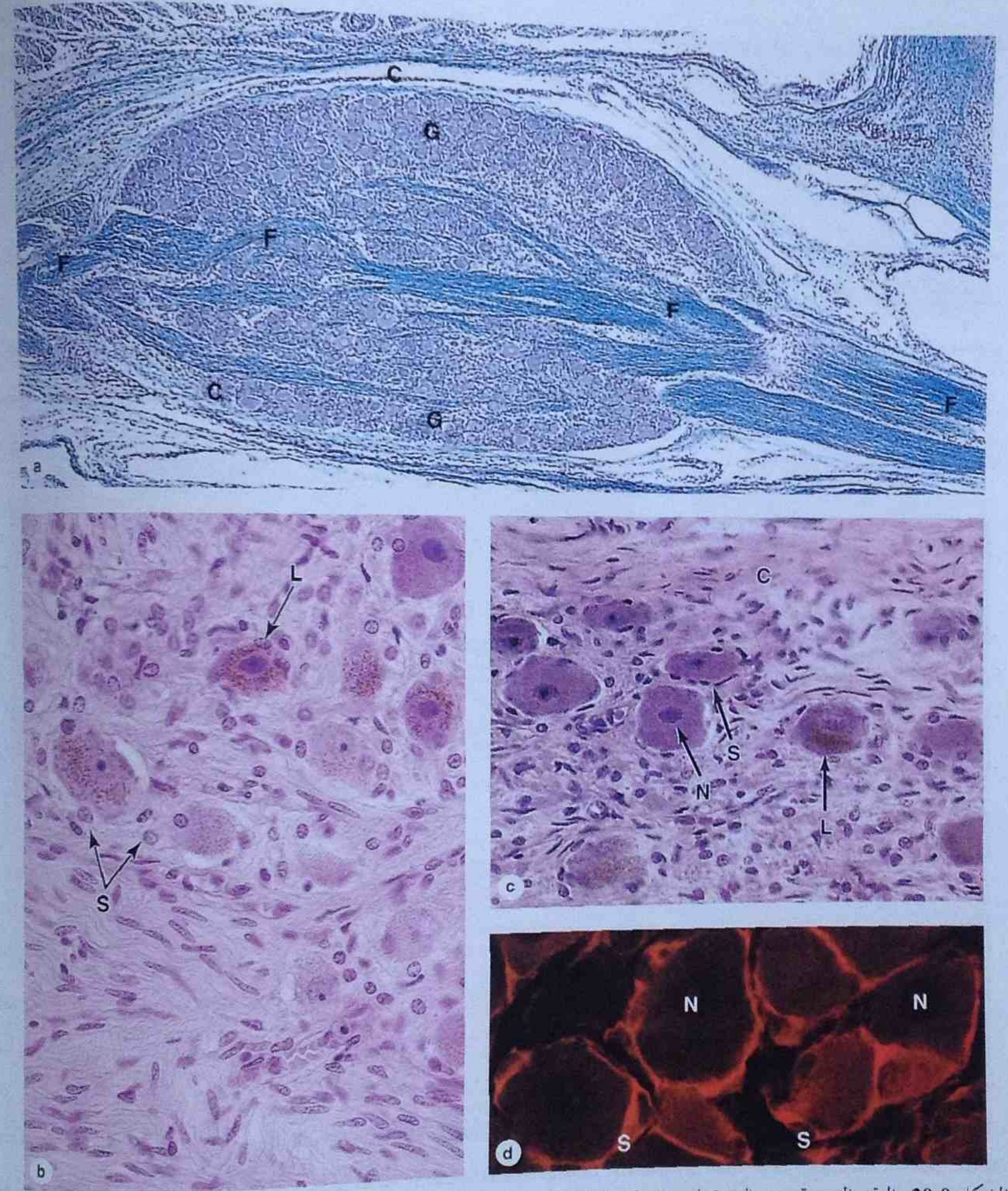
العقد العصبية الحسية مدعومة بمحفظة من نسيج ضام مميز وشبكة مستمرة مع طبقات النسيج الضام في الأعصاب. تحتوي هذه العقد على عصبونات وحيدة القطب كاذبة تنقل المعلومات من النهايات العصبية العقدية إلى المادة الرمادية في الحبل الشوكي عن طريق مشابك العصبونات الموضعية.

العقد الذاتية (المستقلة اللاإرادية) Autonomic ganglia

تؤثر الأعصاب الذاتية على نشاط العضلات الملساء وإفراز بعض الغدد وتلطيف نظم القلب والنشاطات اللاإرادية الأخرى التـــي تحافظ على وسط داخلي ثابت (الاستِتْباب Homeostasis). العقد الذاتية هي توسعات بصلية في الأعصاب الذاتية، توجد بعضها في أعضاء معينة



الشكل 9-28: الأعصاب الصغيرة. يمكن مشاهدة مقاطع الأعصاب الصغيرة في معظم الأعضاء. (**a**) مقطع عرضي لعصب معزول محضر بمقاطع راتنجية يظهر طبقة رقيقة من غمد حزمة عصبية (P) وشعرية دموية واحدة (C) والعديد من المحاوير الكبيرة (أسهم) مرافقة لخلايا شوان (رؤوس الأسهم). يُشاهد أيضاً القليل من نوى خلايا الأورمة الليفية بين الألياف المغمدة ، تكبير 400، صبغة PT. (**b**) لاحظ نوى الأرومات الليفية (F) في المقاطع الطولية والعديد من النوى البيضاوية لخلايا شوان (S). تبدو الألياف العصبية مثبتة بشكل رخو في غمد الليف العصبـــي وفي التكبير المنخفض في المقاطع الطولانية تبدو الألياف العصبية متموجة وليست مستقيمة هذا يشير إلى استرخاء الألياف في الأعصاب والذي يسمح لها بالتمدد الخفيف في أثناء تحرك الجسم دون حدوث أذى توتري في الألياف. تكبير 200، صبغة H&E. (**c**) عصب صغير في مقاطع عرضية للمساريقا والأنسجة الأخرى شديد التعرج أو متموج كقطع متعددة مائلة أو عرضية عند دخول أو خروج العصب في المنطقة التـــي جرى فيها قطع النسيج. تكبير 200، صبغة H&E. (**d**) غالباً في مقطع لعصب صغير تظهر بعض أليافه ذات مقطع عرضي وبعضها الآخر بشكل مائل في نفس الحزمة العصبية مما يشير إلى الطبيعة العفوية (غير المحددة) نسبياً للألياف العصبية ضمن غمد الليف العصبـــي (E) وضمن غمد الحزمة العصبية (P) ، تكبير 300، صبغة (H&E).



الشكل 9-29: العقد العصبية. (**a**) العقدة العصبية الحسية (G) تحتوي على محفظة من نسيج ضام (C) وهيكل داخلي مستمر مع غمد العصب والمكونات الأخرى للأعصاب المحيطية، ما عدا عدم وجود غمد حزمة عصبية وعدم وجود حاجز عصبي دموي وطيفي. في هذه العقد العصبية تدخل وتغادر حزم من الألياف العصبية (F). تكبير 56، ملون اللوكسول الأزرق السريع. (**b**) بالتكبير العالي تظهر نوى دائرية صغيرة لخلايا دبقية عصبية تدعى الخلايا التابعة (S) التـي تشكل صفيحة رقيقة من امتدادات هيولية تُغلف أجسام العصبونات بشكل كامل، تحتوي بعض هذه الخلايا على الليبوفوشين (L). تكبير 400، صبغة H&E. (**c**) تبدو العقد العصبية الودية أصغر من معظم العقد الحسية ولكنها مشابهة لها إذ تحتوي على أجسام عصبونات كبيرة (N) يحتوي بعضها على الليبوفوشين (L). تحيط صفائح من الخلايا التابعة (S) بأجسام الخلايا العصبية (N) ولكن بشكل مختلف عن العقد الحسية وعادة ما تحتوي العقد الذاتية على محفظة غير متطورة من نسيج ضام (C) مقارنة مع العقد الحسية، تكبير 400، صبغة (H&E). (**d**) تشكل الخلايا التابعة (S) الملونة مناعياً صفائح تحيط بأجسام الخلايا العصبية (N). تقوم الخلايا الدبقية التابعة بوظيفة مشابهه لوظيفة خلايا شوان المحيطة بالمحاوير تتمثل بعزل وتغذية وتنظيم البيئة المجهرية لأجسام الخلايا العصبية. تكبير 1000، جسم مضاد موسوم بالرودامين (اللون الأحمر) ضد الأنزيم المخلق للغلوتامين.

وخاصة جدار الجهاز الهضمي حيث تشكل **عقد داخل جدارية** Intramular ganglia. محافظ هذه العقد غير محددة المعالم بشكل واضح. تُغلف العصبونات بطبقة من الخلايا التابعة أو الساتلة (الشكل 9-29) بينما يحاط كل عصبون في العقد داخل جدارية بالقليل من الخلايا التابعة في لكل عصبون.

تستخدم الأعصاب الذاتية دارتين لعصبونين، يتوضع العصبون الأول في سلسلة **الألياف ما قبل العقدية** Preganglionic fibers في الجهاز العصبي المركزي ويشكل محوار العصبون الأول مشبكاً مع الألياف ما بعد العقدية للعصبون الثاني متعدد الأقطاب في السلسلة المتوضعة في العقد العصبية للجهاز العصبي المحيطي. **الأستيل كولين** Acetylcholine وسيط كيميائي يوجد في الحويصلات المشبكية في جميع المحاوير ما قبل العقدية.

تشكل الأعصاب الذاتية الجهاز العصبي الذاتي المكون من قسمين **الجهاز الودي** Sympathetic **ونظير الودي** Parasympathetic. تتوضع أجسام الخلايا العصبية في الجهاز الودي في الأجزاء الصدرية والقطنية من الحبل الشوكي بينما تتوضع أجسام الخلايا العصبية للجهاز نظير الودي في الدماغ المتوسط والمستطيل والجزء العصعصي من الحبل الشوكي. تتوضع العصبونات الثانية في الجهاز العصبي الذاتي في عقد عصبية صغيرة على طول العمود الفقري بينما تتوضع العصبونات الثانية في السلسلة نظيرة الودية في عقد صغيرة جداً قريبة من أو في الأعضاء المستفعلة كالعصبونات المتوضعة في جدران المعدة والأمعاء. تخلو العقد العصبية نظيرة الودية من محافظ مميزة. تشكل أجسام العصبونات مع الخلايا التابعة ضفيرة مفككة الانتظام في النسيج الضام المحيطي.

المرونة (التكيفية) العصبية وتجدد النسيج العصبي

Neural Plasticity and Regeneration

على الرغم من ثبات (استقرار) الجهاز العصبي إلا أنه يُظهر تكيفاً (مرونة) حتى في الأشخاص البالغين. عموماً يظهر التكيف العصبي بوضوح شديد في أثناء التطور الجنيني عند حدوث فرط في تشكل الخلايا العصبية وكذلك في الخلايا غير قادرة على تشكيل مشابك عصبية سليمة مع العصبونات الأخرى ويتم التخلص منها بالموت المبرمج. يلاحظ بعد حصول أذية في أدمغة الثديات البالغة حدوث دارات عصبية من خلال نمو استطالات عصبية وتشكيل مشابك جديدة لاستبدال المشابك المتضررة في الإصابة إذ تتشكل اتصالات جديدة تؤدي إلى استعادة الوظيفة إلى حد ما. يشرف على **التكيف العصبي** وإعادة تشكل اتصالات جديدة العديد من عوامل النمو تنتجها عصبونات وخلايا دبقية تنتمي لعائلة عوامل النمو التي تسمى **مغذيات عصبية** Neurotrophins.

توجد في الجهاز العصبي المركزي عند البالغين **خلايا جذعية عصبية** Neural stem cells تتوضع جزئياً بين خلايا البطانة العصبية وتعطي عصبونات وخلايا نجمية وخلايا دبقية قليلة التغصنات جديدة. نظراً لعدم مقدرة العصبونات على الانقسام لاستبدال الخلايا المفقودة نتيجة أذية أو مرض فإن مقدرة الخلايا الجذعية العصبية لتجديد مكونات الجهاز العصبي المركزي ما تزال تحت دراسات مكثفة.

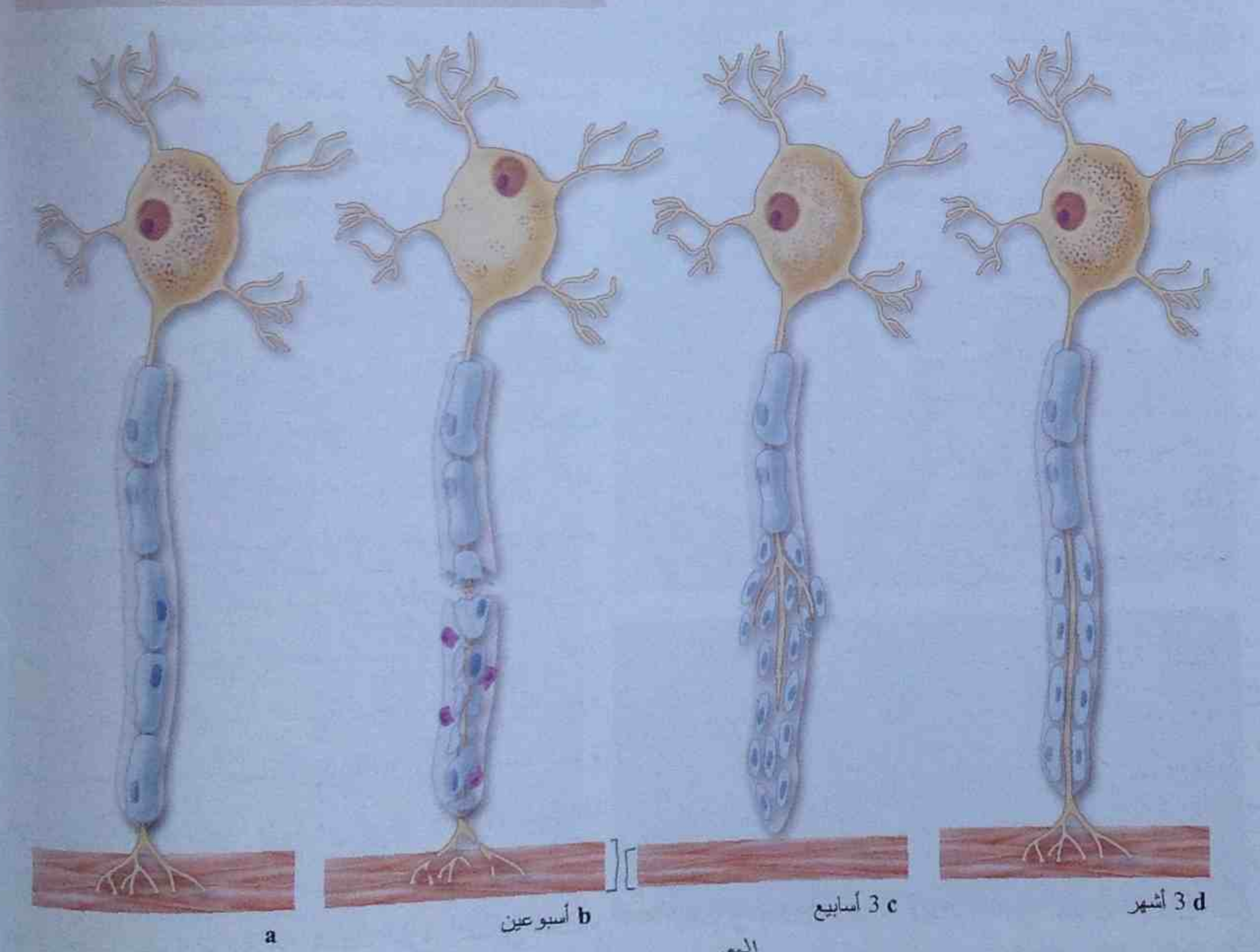
تمتلك الألياف العصبية في الأعصاب المحيطية القدرة على التجدد واستعادة وظيفتها. عند إصابة ليف عصبي بجرح من المهم التفريق بين التغيرات التي تحدث في الجزء الداني والتغيرات التي تحدث في الجزء القاصي للعصب المجروح. يحافظ الجزء الداني على استمرار بالمركز التغذوي (جسم الخلية) وبقدرته على التجدد. ينفصل الجزء القاصي عن جسم الخلية ولذا فهو يتنكس (الشكل 9-30). يصاحب بداية التجدد تغيرات في جسم الخلية ويؤدي انحلال جسيمات نيسل أو انحلال الشبكة الهيولية الخشنة إلى انخفاض التلون القاعدي للهيولى الخلايا العصبية، وزيادة حجم جسم الخلية العصبية، وهجرة النواة إلى الجزء المحيطي من جسم الخلية. يتنكس الجزء الداني القريب من الجرح لمسافة قصيرة ويبدأ بالنمو عندما تلتهم وتزيل البلاعم

مخلفات الأنسجة المتضررة. تفرز البلاعم سيتوكينات تنبه خلايا شوان لإنتاج مغذيات عصبية.

يتنكس المحوار (المفصول عن المركز التغذوي) وغمد الميالين في الجزء القاصي بشكل كامل في الطرف المتبور من العصب. تقوم البلاعم بإزالة مخلفات الأنسجة ما عدا النسيج الضام وأغماد الحزم العصبية. في أثناء حدوث هذه التغيرات الارتدادية تتكاثر خلايا شوان في بقايا أغمدة الأنسجة الضامة مشكلة صفوفاً خلوية تعمل كموجه لتبرعم المحاوير المتشكلة في أثناء الطور الترميمي.

التطبيق الطبي

عندما يكون هناك فراغ أو ثغرة كبيرة بين الجزء الداني والقاصي في الأعصاب المحيطية المقطوعة أو المتضررة أو عندما يختفي الجزء القاصي كلياً كما في بتر الساق تشكل المحاوير النامية انتفاخاً أو ورماً عصبياً قد يكون مصدر ألم عفوي. التجدد يكون فعالاً وظيفياً عندما تتوجه الألياف وأعمدة خلايا شوان إلى المكان الصحيح. في حال إصابة عصب مختلط ونمو الألياف الحسية المتجددة في أعمدة متصلة بلوحات انتهائية محركة في الألياف العصبية الحركية بدلاً من الأعمدة الحسية فإن العضلة لن تستعيد وظائفها



الشكل 9-30: التجدد في الأعصاب المحيطية. يفقد الجزء القاصي من المحاوير في الأعصاب المتضررة أو المقطوعة الدعم من أجسام الخلايا العصبية وتتنكس بشكل كامل بينما تتجدد نهايات المقطوعة في الأجزاء الدانية بعد فترة من الزمن. تتضمن التغيرات في الليف العصبي المتضرر ما يلي: (**a**) ليف عصبي طبيعي مع جسم العصبون وخلية مستفعلة (عضلة هيكلية) لاحظ وجود شبكة هيوليةخشنة متطورة. (**b**) تتحرك النواة العصبية عند إصابة الليف العصبي بأذى إلى محيط جسم الخلية وتتناقص أعداد الشبكة الهيولية الخشنة. يتنكس الجزء القاصي من الليف العصبي على طول غمد الميالين وتُلتهم المخلفات الخلوية بالبلاعم. (**c**) يبدأ الليف العضلي بالتنكس الضموري وتتكاثر خلايا شوان وتشكل حبلاً كثيفاً يخترقه المحوار المتجدد. ينمو المحوار بمعدل 0.5-3 مم/يوم. (**d**) يتجدد الليف العصبي بشكل كامل ويتجدد أيضاً الليف العضلي بعد أن يتلقى تنبهات عصبية من الليف العصبي المتجدد.

النسيج العضلي Muscle Tissue

10

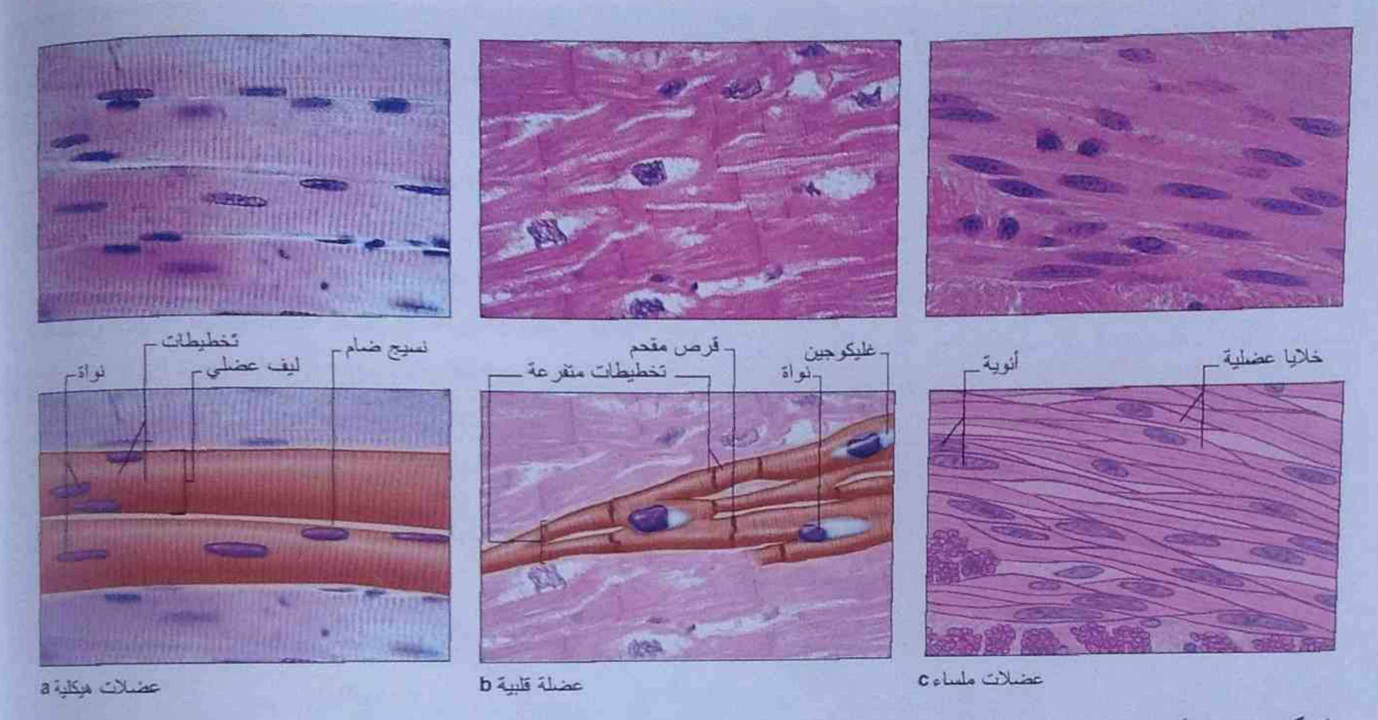
يتكون النسيج العضلي من خلايا متمايزة للاستفادة بشكل أمثل من خاصية التقلص العامة للخلية. تُولِّد الخيوط الدقيقة والبروتينات المرافقة لها القوى اللازمة للتقلص الخلوي من أجل تحريك الأعضاء أو الجسم بالكامل. تنشأ جميع الخلايا العضلية من الأدمة المتوسط وتتمايز بشكل أساسي بعملية تدريجية لزيادة طول الخلية متزامناً مع تصنيع لييفات عضلية بروتينية.

يوجد ثلاثة أنواع من النسيج العضلي في الثدييات، يمكن تمييزها بالاعتماد على صفاتها الشكلية والوظيفية (الشكل 10-1). يمتلك كل نوع من النسيج العضلي بنية خاصة به تتكيف مع دوره الوظيفي. **العضلات الهيكلية** Skeletal muscle مكونة من حزم طويلة جداً، أسطوانية الشكل متعددة النوى تُظهر تخطيطات عرضية، تتقلص بسرعة وقوة وتحت سيطرة إرادية. يحدث التقلص العضلي نتيجة تداخل ألياف الأكتين الرفيعة مع ألياف الميوزين الثخينة التي يسمح شكلها الجزيئي بالانزلاق فوق بعضها. تتولد القوى الضرورية لحدوث الانزلاق بتفاعلات ضعيفة في الجسور المتوضعة بين الأكتين، والميوزين. **العضلة القلبية** Cardiac muscle تتألف من خلايا مفردة متفرعة تحتوي تخطيطات عرضية وتتوضع موازية لبعضها. ترتبط كلا نهايتي كل خلية بالخلايا المجاورة بأقراص تدعى **الأقراص المقحمة (السلمية)** Intercalated disks وهي بنى يقتصر وجودها على العضلة القلبية. تتقلص العضلة القلبية تحت سيطرة غير إرادية وبقوة وبشكل إيقاعي منتظم. **العضلة الملساء** Smooth muscle تتكون من تجمعات لخلايا مغزلية لا تحتوي على تخطيطات عرضية وتتقلص ببطء وتحت سيطرة غير ارادية.

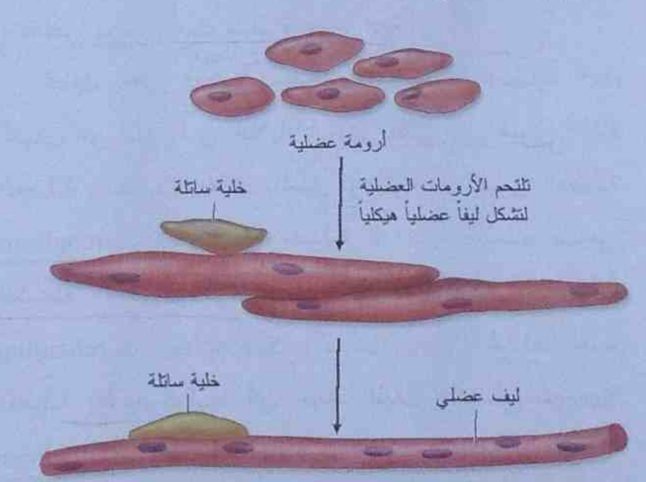
تمتلك بعض العضلات الخلوية في الخلية العضلية أسماء تختلف عن نظيرتها في خلايا الجسم. يطلق على هيولى الخلية العضلية باستثناء اللييفات **بالساركوبلازم** أي الهيولى العضلية sarcoplasm أما الشبكة الهيولية الداخلية الملساء فتدعى **الشبكة الساركوبلازمية أي الشبكة العضلية الهيولية** Sarcoplasmic reticulum وكذلك يدعى غشاء الخلية العضلية **بالساركوليما أي غمد الليف العضلي** Sarco-lemma.

العضلات الهيكلية Skeletal Muscle

تتكون من ألياف عضلية تمثل خلايا أسطوانية طويلة جداً متعددة النوى بقطر 10-100 ميكرون. يعزى تعدد النوى لالتحام الأرومات العضلية الجنينية أي **سليفة الخلية العضلية** Myoblast (الشكل 10-2). توجد النوى البيضاوية الطويلة في محيط الخلية تحت الغشاء، تساعد هذه الصفة في تمييز العضلات الهيكلية عن القلبية والملساء التي تحتوي على نوى مركزية التوضع.



الشكل 10-1: أنواع العضلات الثلاث. صور مجهرية لأنواع النسيج العضلي مع رسومات توضيحية مرافقة لها. (**a**) تتكون العضلات الهيكلية من ألياف كبيرة متطاولة متعددة النوى وذات تقلصات إرادية قوية وسريعة. (**b**) تتكون العضلة القلبية من خلايا متفرعة غير منتظمة ترتبط مع بعضها بشكل طولانـــي بأقراص مقحمة (سلمية) وذات تقلصات غير إرادية قوية وإيقاعية. (**c**) تتكون العضلات الملساء من خلايا مغزلية ذات تقلصات غير إرادية ضعيفة. يُعزى تراص الخلايا العضلية إلى وجود كمية قليلة من النسيج الضام خارج الخلوي في النسيج العضلي. تكبير (b,a) 200، و(c) 300، ملون H&E



الشكل 10-2: تطور العضلات الهيكلية. تبدأ العضلات الهيكلية بالتمايز عندما تصطف وتندمج الخلايا المتوسطية المسماة سلائف عضلية مع بعضها مشكلة أنابيب متعددة النوى طويلة تدعى أنابيب عضلية. تصنع الأنابيب العضلية البروتينات لتشكيل خيوط عضلية وتبدأ تدريجياً بإظهار تخطيطات عرضية يمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي. تستمر الأنابيب العضلية بالتمايز لتتشكل خيوط عضلية وظيفية ونوى محيطية تتوضع مقابل غمد الليف العضلي. لا تتحد بعض سلائف الخلايا العضلية مع بعضها ولا تتمايز ولكن تبقى كخلايا متوسطية تدعى الخلايا الساتلة أو التابعة تتوضع على السطح الخارجي للألياف العضلية داخل الصفيحة الخارجية المتطورة. تتكاثر الخلايا التابعة وتنتج خلايا عضلية جديدة بعد حصول أذية أو ضرر عضلي.

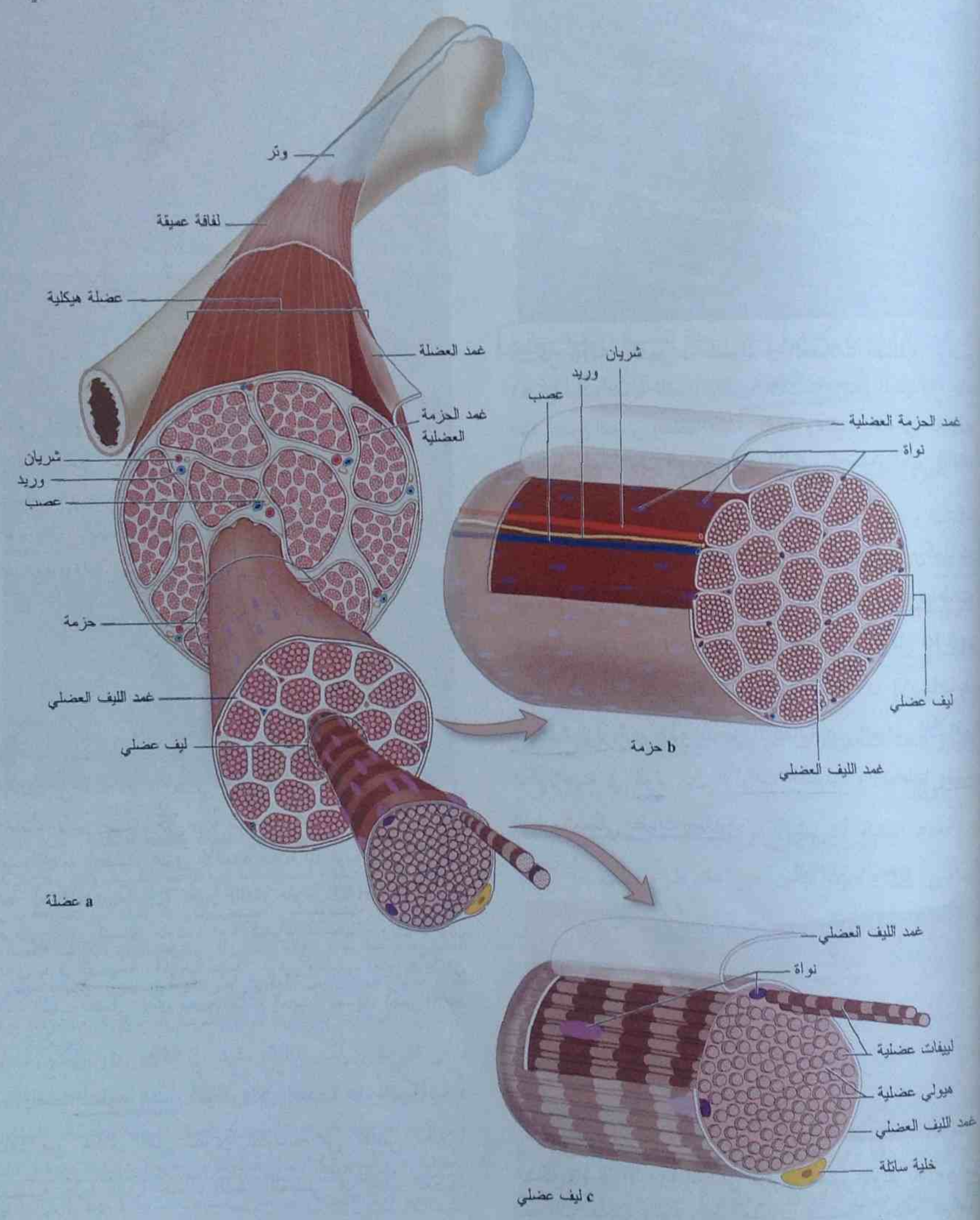
التطبيق الطبي

يعود اختلاف قطر الألياف العضلية الهيكلية إلى العديد من العوامل كنوع العضلة والعمر والجنس والحالة الغذائية والنشاط الرياضي للشخص. عند إجراء تمارين رياضية يلاحظ تضخم النسيج العضلي (زيادة في الحجم) وانخفاض في الترسبات الدهنية بسبب تشكل لييفات عضلية جديدة وزيادة واضحة في قطر كل ليف عضلي. تتميز هذه العملية بزيادة حجم الخلية وتدعى (ضخامة نسيجية) Hypertrophy. يطلق على نمو الأنسجة عن طريق زيادة عدد الخلايا فرط التنسج Hyperplasia الذي يحدث بسهولة في العضلات الملساء التـــي تحتفظ بقدرتها على الانقسام الفتيلي.

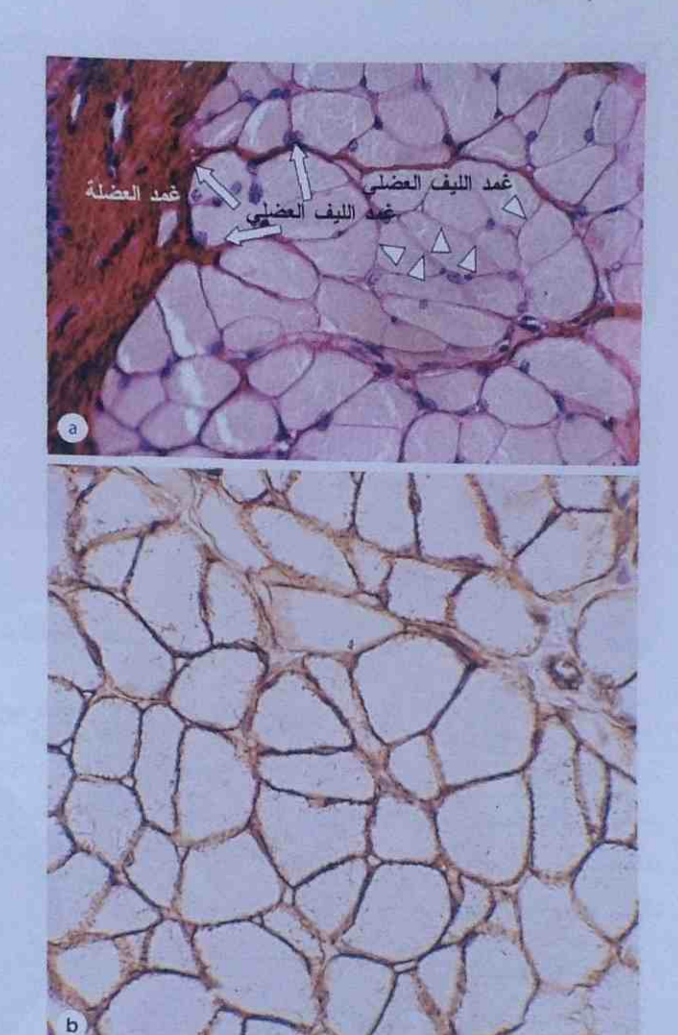
البنية العامة Organization

تتجمع كتل الألياف العضلية المكونة للعديد من أنواع العضلات بشكل منتظم ضمن حزم منتظمة. تحاط كامل العضلة بغمد خارجي من نسيج ضام كثيف يدعى **غمد العضلة** Epimysium (الشكل 10-3 و10-4). يمتد من غمد العضلة حواجز رقيقة من نسيج ضام إلى داخل العضلة

تحيط **بحزم من الألياف** يدعى **غمد الحزمة العضلية** Perimysium. يحاط كل ليف عضلي بنسيج ضام رقيق يدعى **غمد الليف العضلي** Endomysium، يتكون من [صفيحة قاعدية تقوم الخلايا العضلية متعددة النوى بتصنيعها وألياف شبكية وأرومات ليفية] تتوضع النوى محيطياً في كل ليف عضلي مقابل غمد الليف العضلي.



الشكل 10-3: بنية العضلات الهيكلية. (**a**) تُغلف كامل العضلة بطبقة من نسيج ضام كثيف يدعى غمد العضلة الذي يتواصل مع الوتر ويربطه بالعظم. (**b**) تُغلف كل حزمة من الألياف العضلية بطبقة أخرى من نسيج ضام تدعى غمد الحزمة العضلية.(**c**) تحاط الألياف العضلية المفردة (خلايا متعددة النواة متطاولة) بطبقة رقيقة جداً تدعى غمد الليف العضلي يتكون من صفيحة خارجية تنتجها الخلية العضلية (تغلف الخلايا التابعة) ومطرق خارج خلوي تنتجه الأرومات الليفية. (ألياف شبكية)



الشكل 10-4: العضلات الهيكلية. (**a**) صورة مجهرية لمقطع عرضي في عضلة مخططة يبين نسيج ضام ونوى الخلايا العضلية. تشير رؤوس الأسهم إلى غمد الليف العضلي الذي يحيط بكامل الليف. لاحظ في الجانب الأيسر من الشكل جزءاً من غمد العضلة، تشير الأسهم إلى غمد الحزمة العضلية. تحتوي الأغمدة الثلاثة المذكورة على كولاجين نمط I وIII (ريتكولين) تكبير 100، ملون H&E. (**b**) مقطع عرضي مجاور للسابق ملون مناعياً كيميائياً نسيجياً لبروتين لامينين الذي يلون الصفيحة الخارجية بشكل نوعي والتي تعتبر جزءاً من غمد الليف العضلي الذي تنتجه الخلايا العضلية نفسها. تكبير 400، ضد اللامينين.

يلعب النسيج الضام الموجود في العضلة دوراً ميكانيكياً هاماً من خلال نقل القوى المتولدة عن تقلص الخلايا العضلية نظراً لندرة امتداد الليف العضلي من نهاية العضلة إلى النهاية الأخرى.

تخترق الأوعية الدموية حواجز النسيج الضام الموجودة في العضلة وتشكل شبكة غزيرة في غمد الليف العضلي (الشكل 10-5). توجد أيضاً أوعية دموية ولمفاوية كبيرة في طبقات النسيج الضام الأخرى.



الشكل 10-5: الشعيرات الدموية في العضلات الهيكلية. يوضح الشكل أوعية دموية حُقنت بوليمير بلاستيكي (مادة لدنة) قبل جمع عينة النسيج العضلي وقطعها طولياً. لاحظ وجود شبكة من شعيرات دموية في غمد الليف العضلي حول الألياف العضلية. تكبير 400، ملون Giemsa بالمجهر المستقطب

معظم العضلات تستدق في نهايتها وتظهر مكونات النسيج الضام تواصلاً مع الأوتار من خلال **ارتباطات عضلية وترية** Myotendinous junctions (الشكل 10-6). بينت دراسات المجهر الالكتروني النافذ أن الارتباطات العضلية الوترية في هذه المناطق الانتقالية هي انغراس للألياف الكولاجينة في الوتر بين الألياف العضلية وارتباطها بغمد الليف العضلي بطيات معقدة.



الشكل 10-6: الارتباط العضلي الوتري. تتطور الأوتار بالترامن مع العضلات الهيكلية وتقوم بربط العضلات بسمحاق العظام. تتواصل الألياف الكولاجينية في الأوتار مع طبقات النسيج الضام في العضلة، مشكلة وحدة قوية تسمح للتقلصات العضلية بتحريك الهيكل العظمي. يُظهر المقطع الطولي جزء من وتر (T) يستمر بغمد الليف العضلي وغمد الحزمة العضلية. تكبير 400، ملون H&E.

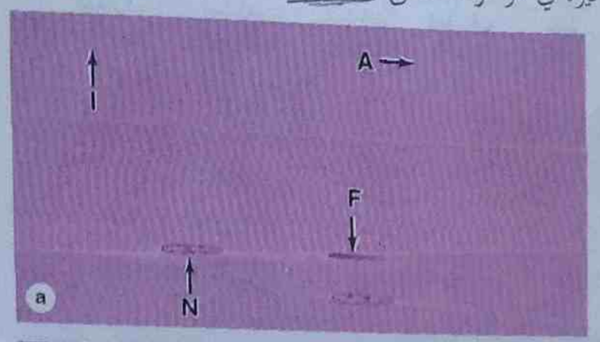
الألياف العضلية Muscle fibers

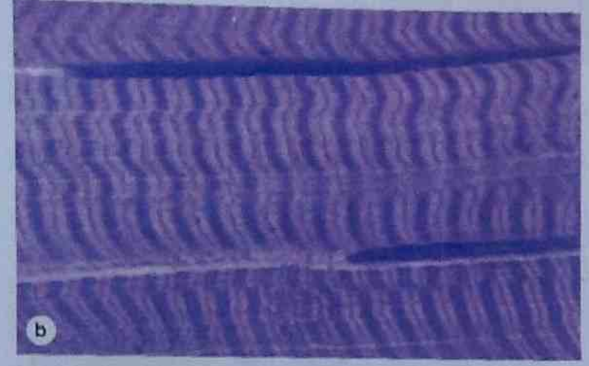
تبدي الألياف العضلية الهيكلية في المقاطع الطولية بالمجهر الضوئي تخطيطات عريضة متناوبة لأشرطة عاتمة ونيرة (الشكل 10-7). تدعى **الأشرطة العاتمة A Band B** (A تعود إلى الحرف الأول من كلمة Anisotropic متباينة الخواص أي أنها تملك خاصية انكسار ثنائي للضوء المستقطب) بينما تدعى **الأشرطة النيرة I Band I** (I تعود إلى الحرف الأول من كلمة Isotropic متماثلة الخواص أي أنها لا تتغير بالضوء المستقطب). تبدو الأشرطة النيرة Band I بالمجهر الالكتروني منقسمة بخط عرضي عاتم يدعى **خط Z** (بين الأقراص). تدعى أصغر وحدة تقلصية وظيفية متتالية بين خطي Z **القسيم العضلي** Sarcomere (الشكل 10-8) بطول 2.5 ميكرون في حالة ارتخاء العضلة.

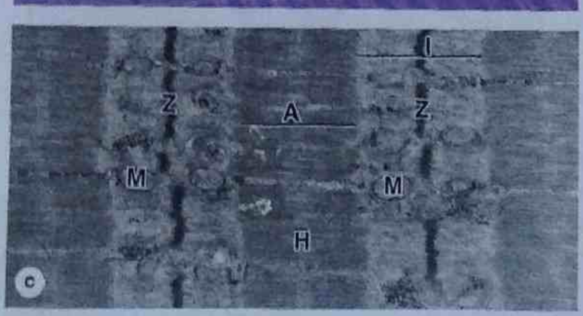
تحتوي الهيولى العضلية على القليل من الشبكة الهيولية الخشنة وجسيمات ريبية حرة وتمتلئ بحزم خيطية أسطوانية طويلة تدعى **اللييفات العضلية** Myofibrils تتوضع موازية لمحور الليف العضلي، قطرها بين 1-2 ميكرون وتمتد إلى كلا نهايتـي القسيمات العضلية بترتيب متتالٍ (الشكل 10-8). إن التسلسل الجانبـي في اللييفات العضلية المتجاورة إلى ظهور صفة التخطيطات العرضية النموذجية في كامل الليف العضلي.

يعود انتظام أشرطة A وI في القسيم العضلي بشكل أساسي إلى وجود نمطين من الخيوط العضلية - ثخينة ورفيعة- موازية للمحور الطولي للييفات العضلية بشكل منسق.

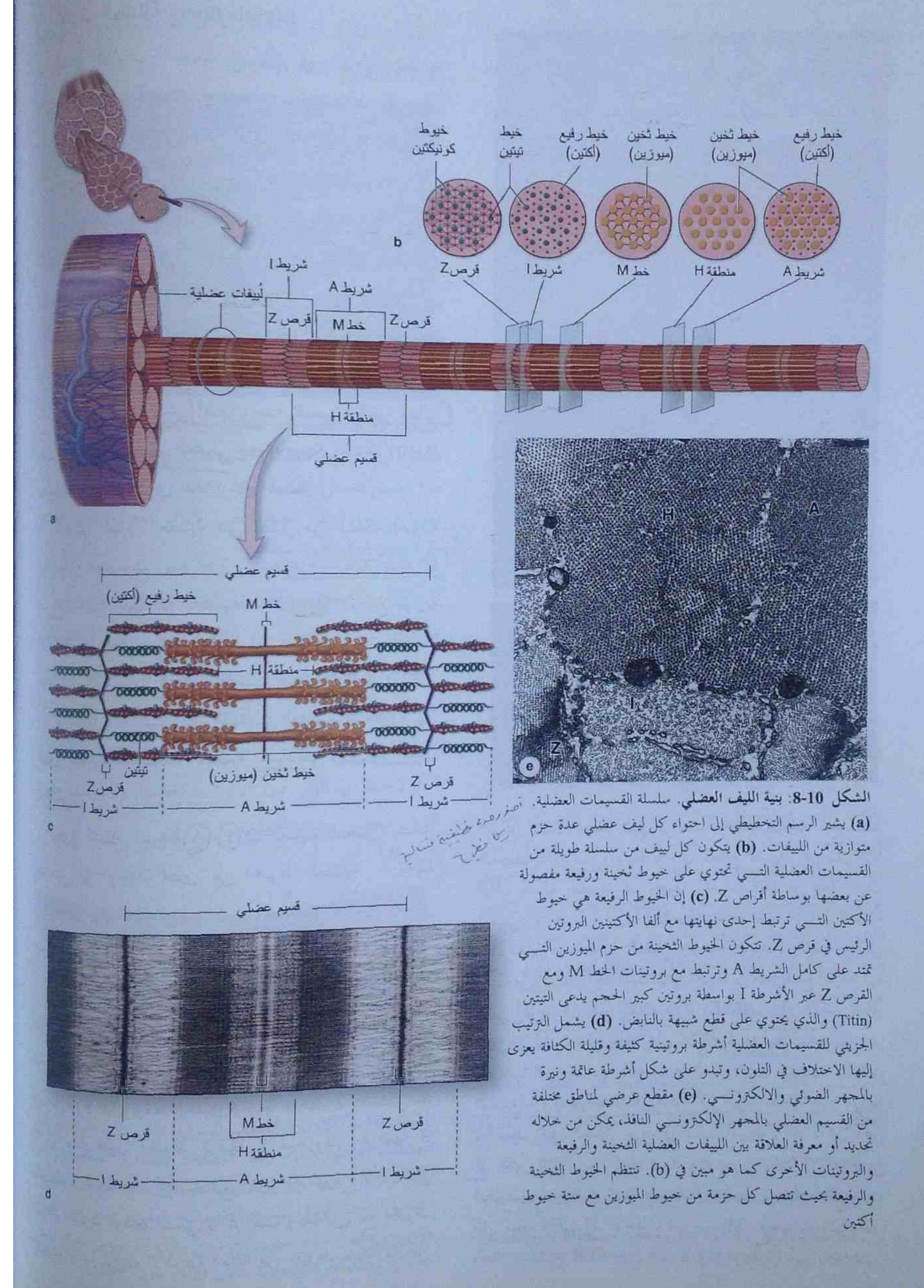
يبلغ طول الخيوط الثخينة 1.6 ميكرون وعرضها 15 نانومتر وتشغل الأشرطة العاتمة A والجزء المركزي من القسيم العضلي. تجري الخيوط الرفيعة بين الخيوط الثخينة بشكل موازٍ لها وترتبط إحدى نهايتيها بالخط Z (الشكل 8-10). يبلغ طول الخيوط الرفيعة 1 ميكرون وعرضها 8 نانوميتر. نتيجة لهذا الترتيب فإن الأشرطة النيرة I تتألف من أجزاء الخيوط الرفيعة التـي لا تتراكب (تتداخل) مع الخيوط الثخينة بينما تتألف الأشرطة العاتمة من خيوط ثخينة بشكل أساسي إضافة إلى أجزاء الخيوط الرفيعة المتداخلة مع الخيوط الثخينة. يُظهر الفحص الدقيق للأشرطة العاتمة وجود منطقة نيرة في مركزها تدعى **منطقة H** تـمثل منطقة مكونة من







الشكل 10-7: مقطع طولي في عضلة مخططة هيكلية. تبدو صفة التخطيطات العرضية واضحة جداً في المقاطع الطولية. (**a**) يبين ثلاثة ألياف عضلية مفصولة عن بعضها بكميات قليلة من غمد الليف العضلي، لاحظ نواة أرومة ليفية (F). توجد نوى الألياف العضلية (N) مقابل غمد الليف العضلي ويوجد على طول الليف العضلي آلاف من أشرطة داكنة اللون تدعى أشرطة A متناوبة مع أشرطة نيرة تدعى أشرطة I. تكبير 200، ملون (H&E). (**b**) بالتكبير العالي يبدو كل ليف عضلي محتوياً على ثلاثة أو أربعة لييفات عضلية تظهر تخطيطتها العرضية خارج الصف أو النسق بالنسبة لبعضها. اللييفات العضلية حزم أسطوانية الشكل مكونة من خيوط عضلية ثخينة ورفيعة تملأ معظم الليف العضلي. يوجد في منتصف شريط I خط داكن يدعى Z. تكبير 500، ملون Giemsa. (**c**) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ يبين أشرطة A كثيفة مقسمة إلى قسمين بوساطة منطقة ضيقة أقل كثافة تدعى H. لاحظ متقدرات (M) وحبيبات غليكوجين وبعض صهاريج SER حول الخط Z في الشريط I. تكبير 24,000.



الشكل 10-8: بنية الليف العضلي. سلسلة القسيمات العضلية. **(a)** يشير الرسم التخطيطي إلى احتواء كل ليف عضلي عدة حزم متوازية من اللييفات. **(b)** يتكون كل لييف من سلسلة طويلة من القسيمات العضلية التـي تحتوي على خيوط ثخينة ورفيعة مفصولة عن بعضها بوساطة أقراص Z. **(c)** إن الخيوط الرفيعة هي خيوط الأكتين التـي ترتبط إحدى نهاياتها مع ألفا الأكتينين البروتين الرئيس في قرص Z. تتكون الخيوط الثخينة من حزم الميوزين التـي تمتد على كامل الشريط A وترتبط مع بروتينات الخط M ومع القرص Z عبر الأشرطة I بواسطة بروتين كبير الحجم يدعى التيتين (Titin) والذي يحتوي على قطع شبيهة بالنابض. **(d)** يشمل الترتيب الجزيئي للقسيمات العضلية أشرطة بروتينية كثيفة وقليلة الكثافة يعزى إليها الاختلاف في التلون، وتبدو على شكل أشرطة عاتمة ونيرة بالمجهر الضوئي والالكترونـي. **(e)** مقطع عرضي لمناطق مختلفة من القسيم العضلي بالمجهر الإلكترونـي النافذ، يمكن من خلاله تحديد أو معرفة العلاقة بين اللييفات العضلية الثخينة والرفيعة والبروتينات الأخرى كما هو مبين في (b). تنتظم الخيوط الثخينة والرفيعة بحيث تتصل كل حزمة من خيوط الميوزين مع ستة خيوط أكتين

الأجزاء شبه العصوية من جزيئة الميوزين فقط وتخلو من الخيوط الرفيعة. تقسم المنطقة H بدورها **بخط M** يمثل منطقة اتصال جانبية بين الخيوط الثخينة المتجاورة (الشكل 10-8).

من أهم البروتينات الرئيسة الموجودة في منطقة خط M **الميوميزين** Myomesin بروتين رابط للميوزين يعمل على تثبيت الخيوط الثخينة في أماكنها وكذلك **بروتين كرياتين كيناز** kinase creatine الذي يحفز على نقل مجموعة الفوسفور من فوسفور الكرياتين (مخزن لمجموعة الفوسفور عالية الطاقة) إلى الادينوزين ثنائي الفوسفور (ADP) مما يؤدي إلى تزويد العضلات بالـ ATP من أجل التقلص العضلي.

تداخل الخيوط الثخينة والرفيعة لمسافة معينة في الأشرطة العاتمة. نتيجة لذلك يُظهر المقطع العرضي لمنطقة تداخل الخيوط أن كل خيط سميك محاط بستة خيوط رفيعة على شكل مضلع سداسي (الشكل 10-8).

تتكون الخيوط الرفيعة من **الأكتين الخيطي** F-actin الذي يرتبط مع **تروبوميوزين** Tropomyosin ويشكل مركباً طويلاً ودقيقاً يرتبط مع **تروبونين** Troponin، معقد كروي مكون من ثلاث وحدات فرعية. تتكون الخيوط الثخينة بشكل أساسي من **ميوزين**، يمثل الميوزين والآكتين نحو 55% من إجمالي كمية البروتين في العضلات المخططة.

أكتين خيطي F-Actin يتكون من بوليميرات (مركبات متعددة) خيطية طويلة تحتوي على سلسلتين من مركبات أحادية (مونوميرات) كروية تدعى **أكتين كروي** قطرها 0.6 نانوميتر ملتفة حول بعضها مشكلة حلزوناً مزدوجاً (الشكل 10-9). جزيئات **الأكتين الكروي** Globular-actin غير متناظرة تتبلمر منتجة خيطاً مستقطباً، ويحتوي كل مركب أحادي (مونومير) من الأكتين الكروي على مكان رابط للميوزين. تتثبت خيوط الأكتين عمودياً على الخط Z بوساطة **ألفا الأكتينين** α-actinin مظهرةً قطبية معاكسة على جانبـي خط Z (الشكل c8-10).

التربوميوزين Tropomyosin تمثل كل وحدة فرعية من التربوميوزين جزيئه طويلة ورفيعة بطول 40 نانوميتر تحتوي على سلسلتين من ببتيدين متعددين تتجمع لتشكل مركبات متعددة (بوليمير) تتوضع في الميزاب الموجود بين سلسلتـي الآكتين الملتفة (الشكل 10-9).

التروبونين Troponin معقد مكون من ثلاث وحدات صغيرة: TnT ترتبط بشدة بالتربوميوزين، وTnC ترتبط بشوارد الكالسيوم، وTnI تثبط تداخل الآكتين والميوزين. ترتبط معقدات التروبونين في أماكن خاصة بمسافات منتظمة على طول جزيئة التربوميوزين (الشكل 10-9).

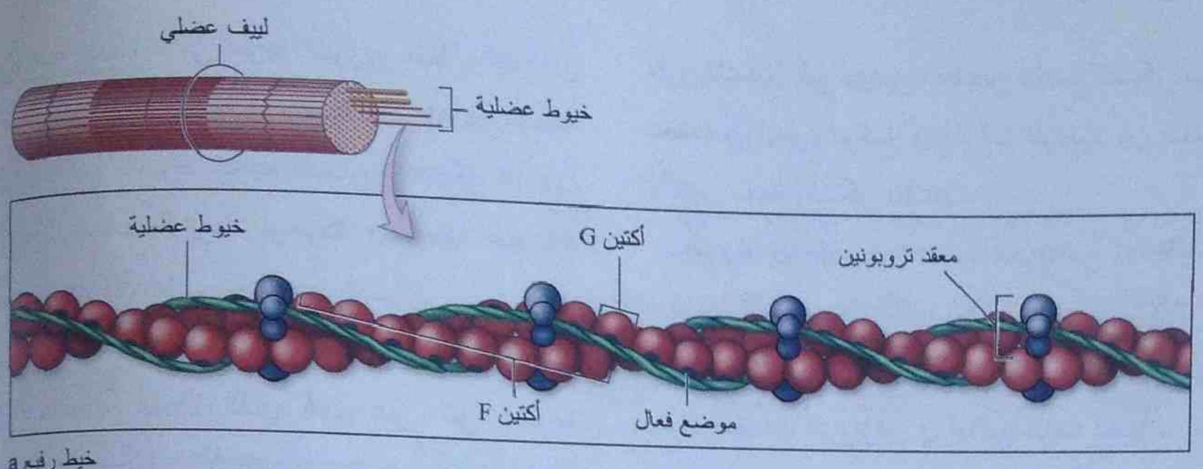
الميوزين Myosin معقد كبير الحجم (وزنه الجزيئي تقريباً 500 كيلو دالتون). يتفكك إلى سلسلتين ثقيلتين متماثلتين وزوجين من سلسلتين خفيفتين. السلاسل الثقيلة جزيئات عصوية رفيعة (بطول 150 نانوميتر وقطر 2-3 نانوميتر) تتكون من سلسلتين ثقيلتين ملتفتين تشكل ذيول الميوزين. تشكل البروزات الكروية الصغيرة في نهاية كل سلسلة ثقيلة رؤوس الميوزين التـي تحتوي على أماكن ارتباط لـ ATP وتملك القدرة الأنزيمية على حلمهة ATP عن طريق نشاط أنزيم ATPase وأيضاً القدرة على الارتباط بالأكتين. ترتبط السلاسل الأربع الخفيفة مع رأس السلسلة الثقيلة. تنتظم عدة مئات من جزيئات الميوزين في كل خيط ثخين بحيث تتداخل بروزاتها شبه العصوية ورؤوسها الكروية متجهة إلى إحدى النهايتين (الشكل 10-9).

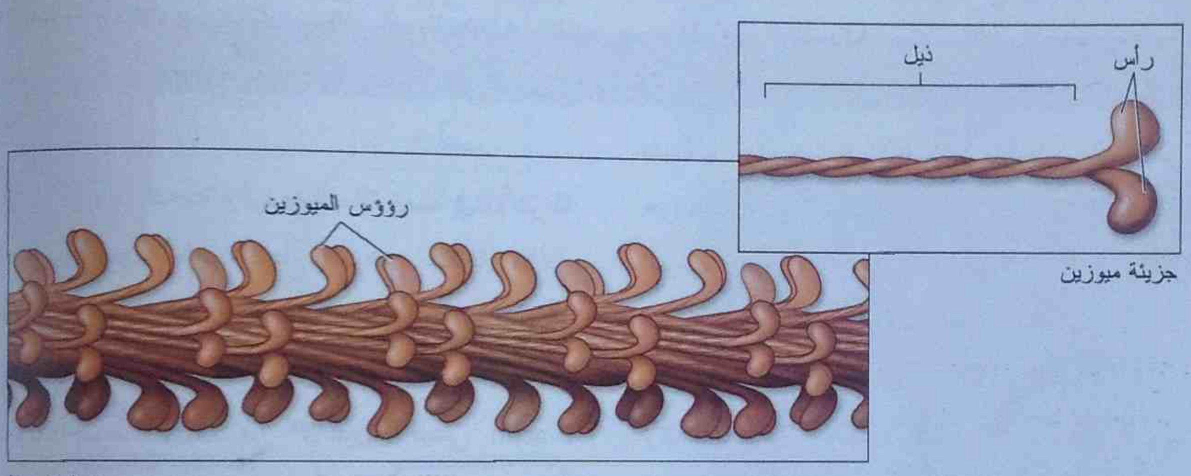
يُظهر فحص المقاطع الرقيقة من العضلات المخططة الهيكلية وجود جسور عرضية بين الخيوط الثخينة والرفيعة. تتكون هذه الجسور من رأس جزيئة الميوزين إضافة إلى جزء قصير من بروزها العصوي. تلعب الجسور دوراً في تحويل الطاقة الكيميائية إلى طاقة ميكانيكية.

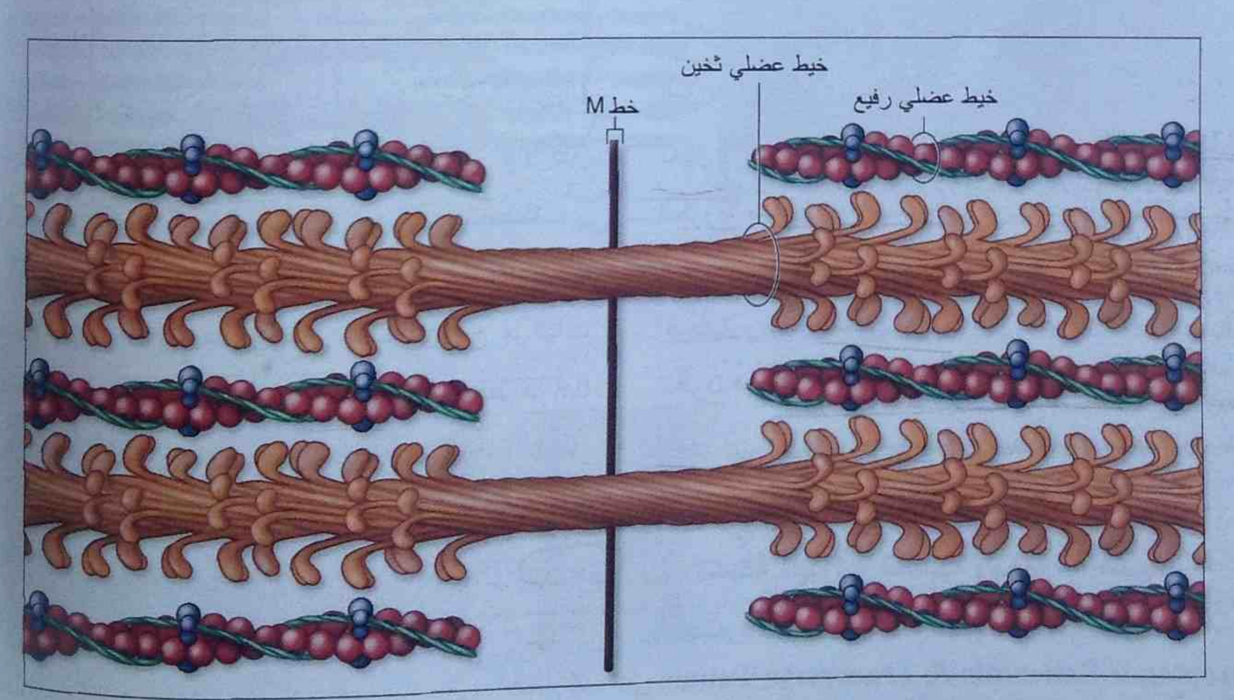
الشبكة الهيولية العضلية ومجموعة النبيبات المستعرضة

Sacroplamic Reticulum & Transverse Tubule System

إن الشبكة الهيولية العضلية (الشبكة الهيولية الملساء) في العضلات متخصصة باحتجاز شوارد الكالسيوم. ينتج عن زوال الاستقطـــاب في أغشية الشبكة الهيولية العضلية تحرير







الشكل 10-9: الجزيئات المكونة للخيوط الرفيعة والثخينة. البروتينات التقلصية هي الخيوط الثخينة والرفيعة في الليفات العضلية. (**a**) يتركب كل خيط رفيع من الأكتين الخيطي والتروبوميوزين والتروبونين. (**b**) يتكون كل خيط ثخين من العديد من جزيئات سلسلة الميوزين الثقيلة ضمن حزم مع بعضها على طول ذيولها شبه العصوية بينما تكون رؤوسها (مقدمتها) مكشوفة ومتجهة باتجاه الخيوط الرفيعة المجاورة. (**c**) تتداخل حزم الميوزين الثخينة مع الخيوط الرفيعة المجاورة. الخيوط الثخينة مثبتة في مكانها بوساطة بروتينات رابطة للميوزين ضمن خط M.

شوارد الكالسيوم في نقطة الاتصال العضلي العصبـــي على سطح الخلية العضلية. تنتشر إشارات زوال الاستقطاب التـــي بدأت من سطح الخلية في أرجاء الخلية وينتج عنها تحرير الكالسيوم من صهاريج الشبكة العضلية. في الخلايا العضلية الكبيرة، يؤدي انتشار إشارة زوال الاستقطاب إلى حدوث موجة تقلصات في اللييفات المحيطية قبل حدوثه في الليفات المركزية. لتأمين تقلص منتظم للعضلات تحتوي العضلات الهيكلية على مجموعة من النبيبات المستعرضة تدعى **نبيبات (T)** (T Tubules) (الشكل 10-10). هذه الانغمادات شبه الأصبعية لغشاء الخلية العضلية تشكل شبكة معقدة من النبيبات تغلف (تطوق) كل لُييف عضلي بالقرب من حدود الأشرطة العاتمة والنيرة في كل قسيم عضلي (الشكل 10-10 و10-11).

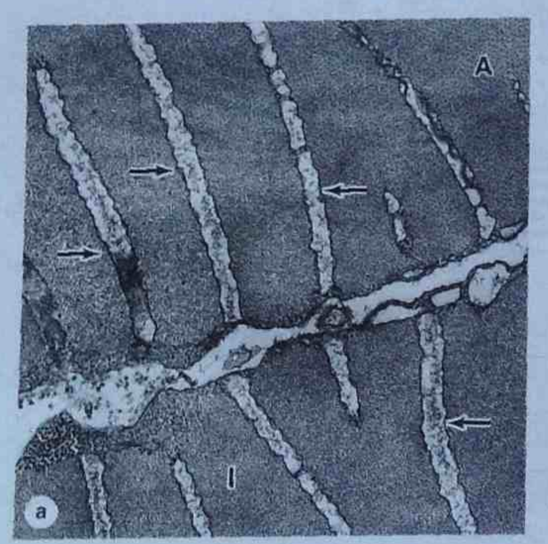
يوجد بالقرب من الجوانب المتقابلة لكل نبيب T **صهاريج نهائية** Terminal cisternae متسعة من الشبكة الهيولية العضلية. يدعى المعقد الخاص المكون من نبيب T وصهريجين صغيرين من الشبكة العضلية **الثالوث** Triad (الشكل 10-10 و10-11). ينتقل زوال الاستقطاب الناشئ في نبيبات T في منطقة الثالوث إلى أغشية الشبكة العضلية.

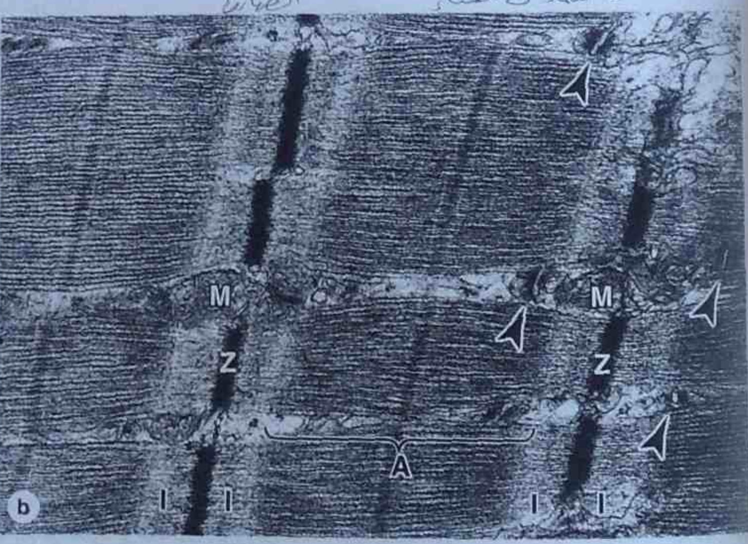
يعتمد تقلص العضلات على توفر شوارد الكالسيوم بينما يرتبط ارتخاء العضلات بغياب شوارد الكالسيوم. تقوم الشبكة الهيولية العضلية بشكل خاص بتنظيم جريان شوارد الكالسيوم اللازمة لدورات التقلص والاسترخاء السريع. تتكون الشبكة الهيولية العضلية من شبكة متفرعة من صهاريج صغيرة تحيط بكل لُييف عضلي (الشكل 10-10). يؤدي زوال الاستقطاب الناجم عن إثارة عصبية في أغشية الشبكة الهيولية إلى تحرير شوارد الكالسيوم الموجودة بتراكيز عالية في صهاريج الشبكة العضلية بشكل فعال إلى منطقة تداخل الخيوط الثخينة مع الرفيعة حيث تتحد مع التروبونين وتسمح بتشكيل جسور بين جزيئات الآكتين والميوزين. عند انتهاء استقطاب الغشاء تحتجز الشبكة الهيولية العضلية الكالسيوم في صهاريجها مسببةً توقف النشاط التقلصي.

آلية التقلص العضلي

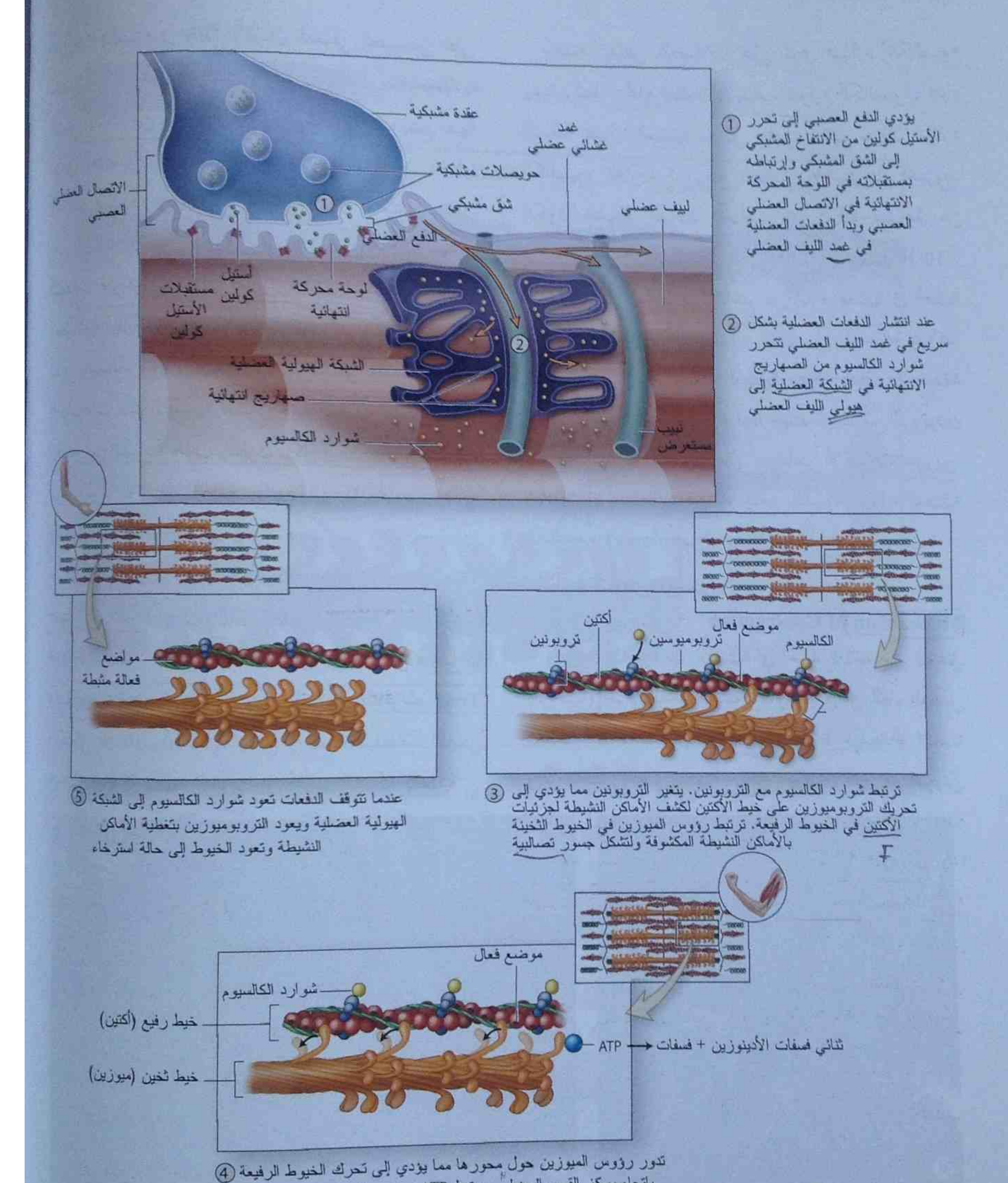
Mechanism of Contraction

تتكون القسيمات العضلية في حالة الراحة من تداخل (تراكب) جزئي للخيوط الثخينة والرفيعة. في أثناء التقلص العضلي، لا تحدث تغيرات في طول الخيوط الرفيعة أو الثخينة وإنما يحدث زيادة في كمية تداخل خيوط الآكتين مع الميوزين





الشكل 10-10: مجموعة النبيبات المستعرضة. النبيبات المستعرضة الخماصات في غمد الليف العضلي تخترق عمق الليف العضلي حول جميع الليفات. (**a**) صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ لمقطع عرضي يظهر أجزاء من ليفين عضليين وفراغ بين خلوي ونبيبات T مقطوعة بشكل طولي (أسهم). تكبير 600,000. (**b**) مقطع طولي لعضلة هيكلية بالمجهر الالكترونـــي يبين نبيبات T مقطوعة بشكل عرضي (رؤوس الأسهم) قرب الحد الفاصل بين الشريط I وA أكثر الأماكن التـــي توجد فيها نبيبات T في عضلات الرئيسات. يوجد بين الليفات العضلية الثلاثة في هيولى الليف العضلي متقدرات (M) وشبكة هيولية عضلية. تتوضع صهاريج الشبكة الهيولية العضلية على كلا جانبـــي النبيبات المستعرضة مشكلة بنـــى ثالوثية مسؤولة عن التحرير الدوري لشوارد الكالسيوم من الصهاريج وتحتجز الشوارد مرة ثانية في أثناء تقلص واسترخاء العضلة. تكبير 40,000.



④ تدور رؤوس الميوزين حول محورها مما يؤدي إلى تحرك الخيوط الرفيعة باتجاه مركز القسيم العضلي. يرتبط ATP برؤوس الميوزين ويتحول إلى ADP وفوسفور. تنفصل رؤوس الميوزين من الخيوط الرفيعة وتعود إلى وضعها السابق قبل أن تدور حول محورها. يؤدي تكرار دورات الارتباط والدوران حول المحور وكذلك الانفصال والعودة إلى ما قبل الدوران إلى انزلاق الخيوط الثخينة والرفيعة باتجاه بعضها بعضاً مؤدية إلى قصر طول القسيم العضلي وتقلص العضلة. تستمر دورة التقلص طالما بقيت شوارد الكالسيوم مرتبطة بالتروبونين للمحافظة على كشف الأماكن النشيطة

الشكل 10-11: آلية حدوث التقلص العضلي.

الناجم عن انزلاق الخيوط الرفيعة أو الثخينة مع بعضها.
يحصل التقلص العضلي بكمون عمل يتولد في المشبك في منطقة الاتصال العضلي العصبـي الموجود بين الليف العضلي ونهاية المحوار المحرك (الشكل 10-11).

على الرغم من وجود أعداد كبيرة من رؤوس الميوزين تمتد من الخيط الثخين، فإنه في أي وقت في أثناء التقلص العضلي يصطف عدد قليل من هذه الرؤوس مع الأماكن المتوفرة للارتباط بالأكتين. من ناحية أخرى بينما تُحرك رؤوس الميوزين المرتبطة الأكتين فإنها تؤمن اصطفاف جسور تصالبية جديدة بين الأكتين والميوزين. تنفصل جسور الارتباط بين الأكتين والميوزين القديمة بعد اتحاد الميوزين بجزيئة ATP جديدة فقط مما يؤدي إلى إعادة رأس الميوزين وتجهيزه لدورة تقلصية عضلية أخرى. إذا لم تتوفر ATP يبقى معقد الأكتين-الميوزين ثابتاً وهذا ما يسبب قساوة عضلية شديدة (**التيبس الرمي** Rigor mortis) الذي يحدث بعد الموت. إن تقلصاً عضلياً واحداً هو نتاج مئات الدورات من تشكل وتفكك الجسور. إن فعالية التقلص العضلي الناتج عن تداخل كامل بين الخيوط الرفيعة والثخينة مستمر حتـى زوال شوارد الكالسيوم وإعادة تغطية معقد التروبونين - التروبوميوزين مكان ارتباط الميوزين مرة أخرى.

في أثناء التقلص العضلي، ينقص حجم الأشرطة النيرة I عندما تخترق الخيوط الرفيعة الأشرطة العاتمة A. تختفي منطقة H - جزء من A Band في الخيوط الثخينة فقط - عرضياً عندما تتداخل الخيوط الرفيعة في الخيوط الثخينة بشكل كامل. حصيلة التقلص العضلي هي تناقص حجم القسيم العضلي وبالتالي تناقص حجم الليف العضلي بشكل كبير (الشكل 10-12).

التعصيب Innervation

تتوزع الأعصاب الحركية الميالينية في النسيج الضام في غمد الحزمة العضلية. يتفرع كل عصب إلى العديد من النهايات التغصنية ويفقد غمده الميالينـي في مكان التعصب ويشكل نهاية متسعة تتوضع ضمن ميزاب في سطح الخلية العضلية. تدعى هذه البنية **الاتصال العضلي العصبـي** Myoneural junction أو **اللوحة الانتهائية المحركة** Motor end-plate (الشكل 10-13). في هذا المكان يُغطى المحوار المعصب بتمدد هيولي من خلية شوان. يوجد في نهاية المحوار العديد من المتقدرات والحويصلات المشبكية تحتوي ناقلاً عصبياً يدعى **الاستيل كولين** Acetylcholine. توجد مسافة بين العضلة والمحوار يدعى **الشق المشبكي** Synaptic cleft حيث يتوضع فيه مطرق عديم الشكل للصفيحة القاعدية من الليف العضلي. يبرز من غمد الليف العضلي في نقطة الاتصال العديد من **الثنيات أو الطيات الاتصالية** Junctional folds. يتوضع أسفل هذه الطيات في هيولى الخلايا العضلية العديد من المتقدرات والنوى والجسيمات الريبية وحبيبات الغليكوجين.

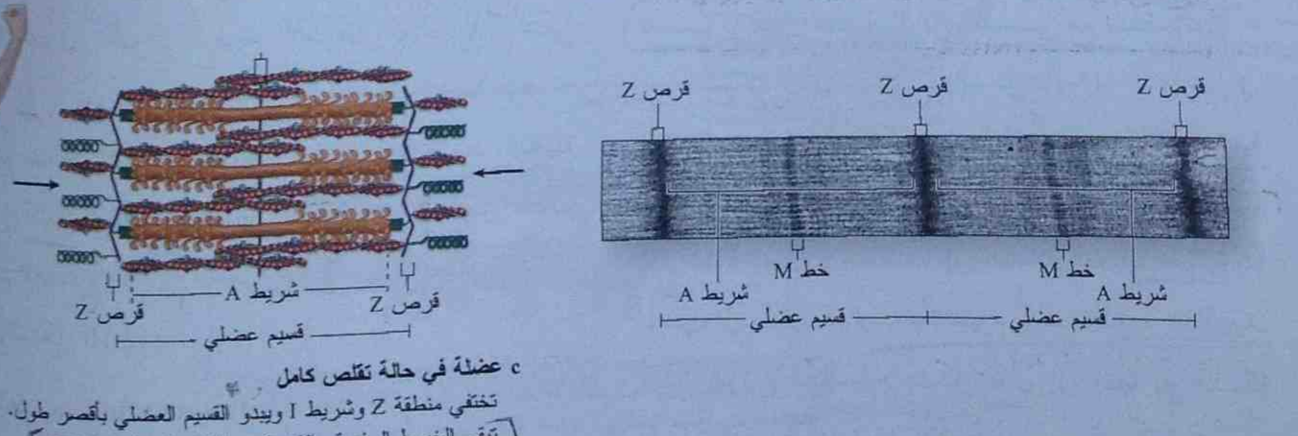
يتحرر الاستيل كولين من المحوار الانتهائي عندما يصل كمون العمل إلى اللوحة الانتهائية المحركة وينتشر ضمن الشق المشبكي ويرتبط مع مستقبلاته الموجودة على سطح غمد الليف العضلي في منطقة الطيات الاتصالية. يؤدي ارتباط الناقل العصبـي إلى فتح قنوات شوارد الصوديوم في غمد الليف مسبباً **زوال الاستقطاب الغشائي** Membrane deplolarization. يتم حلمهة الكمية الفائضة من الأستيل كولين بأنزيم كولين استيراز الذي يرتبط بالصفيحة القاعدية في الشق المشبكي. إن تفكك الاستيل كولين ضروري جداً لتجنب الاتصال الطويل للناقل العصبـي مع مستقبلاته.

ينتشر زوال الاستقطاب (الشكل 10-11) الذي بدأ في اللوحة المحركة الانتهائية على طول سطح الخلية العضلية وأعماق الألياف عن طريق نبيبات T في منطقة الثالوث، تمر إشارة زوال الاستقطاب إلى الشبكة العضلية الهيولية مما يؤدي إلى تحرر شوارد الكالسيوم وبدء الدورة التقلصية. تنتقل شوارد الكالسيوم بشكل فعال إلى صهاريج الشبكة الهيولية العضلية عند توقف الاستقطاب وترتخي العضلة.

يستطيع ليف عصبـي واحد (**محوار واحد**) تعصيب ليف عضلي واحد أو يمكن أن يتفرع ويكون مسؤولاً عن تعصيب 160 أو أكثر من ليف عضلي. في حالة التعصيب المتعدد، يدعى الليـف العصبـي وجميـع الألياف العضلية

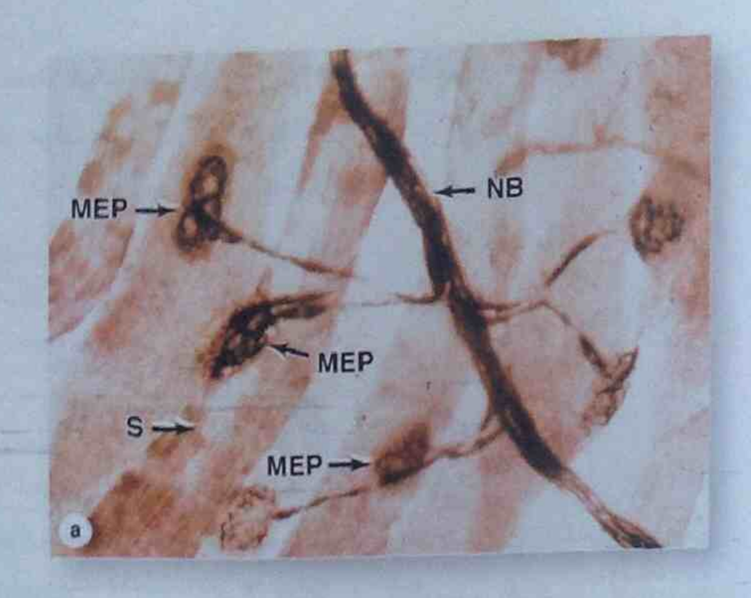
a عضلة في حالة استرخاء
القسيمات العضلية وأشرطة I ومنطقة H في حالة استرخاء

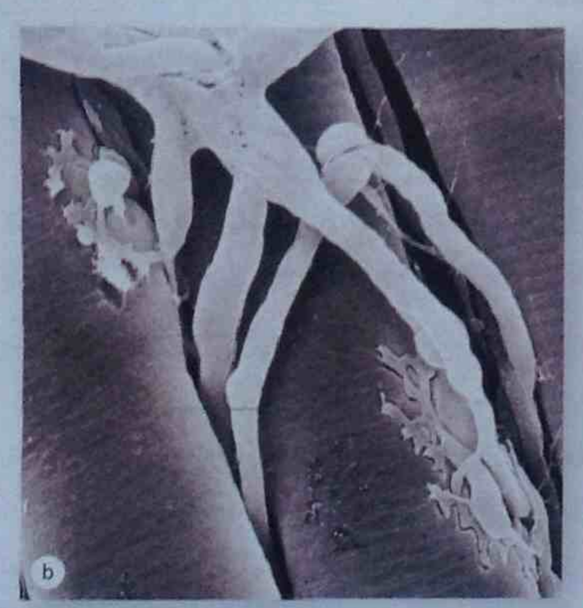
b تقلص جزئي للعضلة
يبدء انزلاق الخيوط الرفيعة والثخينة باتجاه بعضها مما يؤدي إلى قصر وتضيق القسيم العضلي وشريط I ومنطقة Z



c عضلة في حالة تقلص كامل
تختفي منطقة Z وشريط I ويبدو القسيم العضلي بأقصر طول.
تبقى الخيوط الرفيعة والثخينة محافظة على طولها لا تتغير.

الشكل 10-12: انزلاق الخيوط وقصر طول القسيمات العضلية في الاسترخاء. رسم تخطيطي وصور مجهرية إلكترونية تظهر التغيرات التي تحدث في الألياف العضلية الهيكلية المخططة في أثناء عملية انزلاق الخيوط. **(a)** في حالة الاسترخاء يحافظ القسيم العضلي وشريط I ومنطقة H على كامل طولها. تعمل جزيئات التيتين التي تشبه النابض على تدوير شريط I مما يؤدي إلى سحب الخيوط الرفيعة والثخينة باتجاه بعضها في حالة الاسترخاء. **(b)** تقترب أقراص Z في حواف القسيم العضلي من بعضها في أثناء التقلص عندما تتحرك إلى نهايات الخيوط الثخينة في الشريط A، وتنضغط جزيئات التيتين في أثناء التقلص. **(c)** تتضيق أشرطة I وقد تختفي مناطق Z كلياً في أثناء التقلص الأعظمي للعضلة.







الشكل 10-13: الاتصال العضلي العصبـي (MMJ). قبل انتهائها في العضلة الهيكلية تتفرع المحاوير المحركة الموجودة في الحزم العضلية لعدة فروع ويشكل كل فرع منها مشبكاً مع ليف عضلي واحد. (**a**) صورة مجهرية تُوضح حزمة عصبية ملونة بالفضة (NB) وتفرعات محورية انتهائية ولوحات محركة انتهائية (MEP) في الألياف المخططة الهيكلية (S)، تكبير 1200. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـي الماسح تبين النهايات المتفرعة لمحوار محرك. ينتهي كل فرع نهائي مغطى بامتداد خلية شوان الأخيرة بلويحة انتهائية محركة مغموسة في ميزاب الصفيحة الخارجية لليف العضلي. (**c**) يبين الرسم التخطيطي بنية الاتصال العضلي العصبـي وحويصلات الأستيل كولين المشبكية والشق المشبكي وغشاء ما بعد المشبكي. تحتوي الصفيحة أو الغشاء العضلي على العديد من الطيات لزيادة عدد مستقبلات الأستيل كولين في الاتصال العضلي العصبي. يؤدي ارتباط الأستيل كولين بمستقبلاته إلى بدء زوال استقطاب الليف العضلي الذي ينتشر في أعماق الليفات العضلية بوساطة نبيبات T.

العضلية التـي يعصبها **الوحدة المحركة** Motor unit. لا تتقلص الألياف العضلية الهيكلية المفردة بشكل متدرج وإنما تتقلص جميعاً أو لا تتقلص. نظراً لاختلاف قوة التقلص فإن الألياف ضمن الحزم العضلية لا تتقلص بنفس الوقت. بما أن العضلات تتركب من وحدات محركة يؤدي تنبيه محوار عصبـي محرك واحد توليد توتر يتناسب مع عدد الألياف العضلية التـي يعصبها هذا المحوار. لذا فإن عدد الوحدات المحركة واختلاف حجم كل وحدة محركة ينظم شدة التقلص العضلي. تعتمد مقدرة عضلة ما على إنجاز حركات دقيقة على حجم وحداتها المحركة فعلى سبيل المثال، تتطلب عضلات العين تنظيماً دقيقاً جداً لذا فإن كل ليف عضلي معصب بليف عصبـي مختلف عن الآخر، أما العضلات ذات

الحركات البطيئة كعضلات الأطراف يُعصب محوار واحد متفرع للغاية وحدة محركة مؤلفة من أكثر من 100 ليف عضلي.

التطبيق الطبي

الوهن العضلي *Myasthenia gravis* *مرض مناعي ذاتي واسع الانتشار يتميز بضعف عضلي ينجم عن انخفاض في عدد المستقبلات الوظيفية للأستيل كولين في غمد الليف العضلي في منطقة الاتصال العضلي العصبي. يعود سبب انخفاض مستقبلات الاستيل كولين إلى ارتباط أضداد موجودة في مجرى الدم بالمستقبلات المتوضعة في ثنيات الاتصال مما يؤدي إلى تثبيط الاتصال العضلي العصبي الطبيعي، كجزء من مقاومة الجسم لتصحيح الوضع تبتلع وتهضم مستقبلات الاستيل كولين المتأثرة بمرض الوهن العضلي بوساطة الجسيمات الحالة وتستبدل المستقبلات المتأثرة بمستقبلات جديدة. من ناحية أخرى تعود هذه المستقبلات وتصبح غير قادرة للاستجابة للأستيل كولين نظراً لارتباطها بالأجسام المضادة وهكذا يتابع المرض مساره المتقدم في الجسم.*

المغازل العضلية والأعضاء الوترية

Muscle Spindles & Tendon Organs

تحتوي جميع العضلات المخططة ومناطق اتصال العضلات بالأوتار على مستقبلات حسية تمثل مُستَقبلات حس عميقة مغلفة. يوجد بين الحزم العضلية كواشف حسية ممدودة تدعى **المغازل العضلية** Muscle spindles (الشكل 10-14). تتكون المغازل العضلية من محفظة من نسيج ضام تحيط بفراغ مملوء بسائل يحتوي على القليل من ألياف عضلية رقيقة غير مخططة مملوءة بالنوى الكثيفة تدعى **الألياف داخل المغزلية** Intrafusal fibers. تخترق عدة ألياف عصبية حسية المغزل العضلي وتلتف حول الألياف داخل المغزلية المفردة. إن التغيرات في طول (عادة تمدد) الألياف العضلية المخططة خارج المغزلية التـي تسببها حركات الجسم تُكشف عن طريق المغازل العضلية وتنقل الأعصاب الحسية المعلومات إلى الحبل الشوكي. تشارك أنواع مختلفة من الألياف داخل المغزلية والحسية منعكسات مختلفة التعقيد للمحافظة على وضعية الجسم ولتنظيم نشاط المجموعة العضلية المقاومة المسؤولة عن النشاطات الحركية مثل المشي.

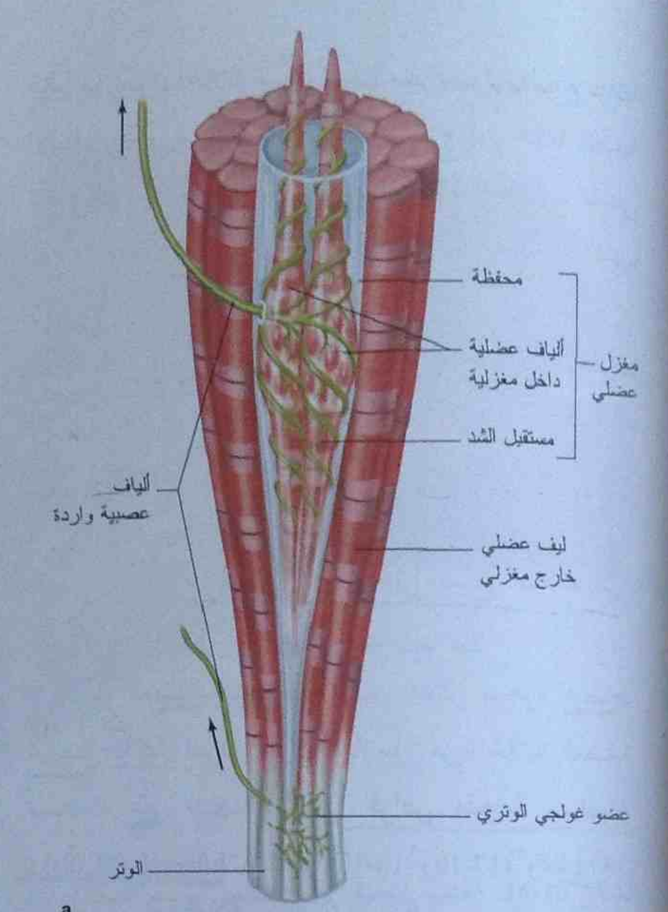
في الأوتار، بالقرب من أماكن دخول الألياف العضلية يُغلف غمد من نسيج ضام (حزم كولاجينية كبيرة) في نقطة الاتصال العضلي الوتري. تخترق أعصاب حسية محفظة النسيج الضام وتشكل مستقبلاً حسياً آخر يعرف **بأعضاء غولجي الوترية** Golgi tendon organs (الشكل 10-14). تكشف أعضاء غولجي الوترية تغيرات الشد في الأوتار الناجمة عن التقلص العضلي وتعمل على تثبيط نشاط العصب المحرك إذا أصبح الشد مفرطاً. بما أن كلّ هذين المستقبلين الحسيين تكشف زيادة الشد لذا فهي تساعد في تنظيم كمية الجهد اللازمة لإنجاز الحركات الضرورية لمختلف القوى العضلية.

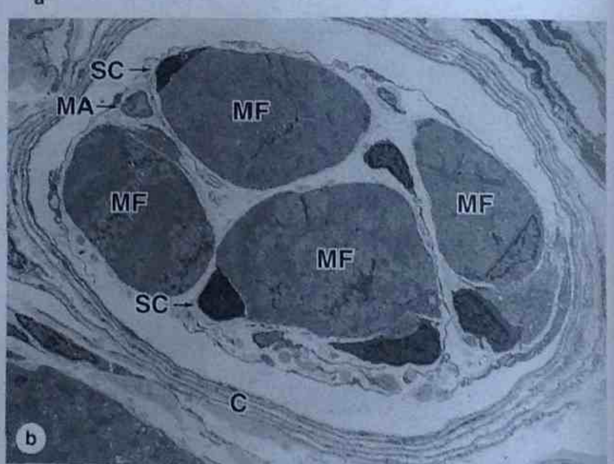
أنماط الألياف العضلية Muscle fiber types

تتكيف الخلايا العضلية بشدة مع العمل المجهد المتقطع من خلال تحرير طاقة كيميائية. تحتوي الألياف العضلية على الطاقة لتتغلب على موجات النشاط. إن الـ ATP وفوسفور الكرياتين من أكثر أشكال الطاقة ويحتوي كلاهما على مركبات الفوسفور الغنية بالطاقة. توجد طاقة كيميائية أخرى أيضاً مخزنة في جزيئات الغليكوجين تشكل 0.5-1% من وزن العضلة (الشكل 10-c7). يحصل النسيج العضلي على طاقة مخزنة في الـ ATP وفوسفور الكرياتين بالاستقلاب الهوائي للأحماض الدهنية والغلوكوز. الأحماض الدهنية تتفكك إلى أسيتات بأنزيمات الأكسدة - بيتا المتوضعة في مطرق المتقدرات. يتأكسد بعدها الأسيتات ضمن حلقة حمض الليمون وينتج طاقة تُختزن على شكل ATP. عند تعرض العضلات الهيكلية لتمرين قصير (عدو سريع) فإنها تستخدم الاستقلاب اللاهوائي للغلوكوز (بشكل أساسي مصدره من الغليكوجين المختزن في العضلات) منتجة حمض لبن ومسببة نقص في الأوكسجين الذي يُعوض لاحقاً خلال فترة الراحة. يسبب حمض اللبن المتشكل خلال هذا التمرين ألماً وارتجافاً في العضلات الهيكلية.

يمكن تصنيف الألياف العضلية في الإنسان إلى ثلاثة أصناف بناءً على خواصها الفيزيولوجية والكيميائية النسيجية والبيوكيميائية (الشكل 10-15). هذه الأصناف الثلاثة من الألياف عادة موجودة في معظم العضلات:

- **ألياف نمط (I) أو البطيئة أو ألياف التأكسد الحمراء:** Red oxidative fibers يحتوي على العديد من المتقدرات وغنية **بالميوغلوبين** Myoglobin، بروتين يحتوي مجموعات من الحديد ترتبط بالأوكسجين ومسؤول عن إعطاء اللون الأحمر العاتم. تحصل الألياف العضلية الحمراء على الطاقة بشكل أساسي من الأكسدة الهوائية الفوسفورية للأحماض الدهنية وتتكيف مع التقلص العضلي المستمر والبطيء لفترات طويلة من الزمن حسب الحاجة كما في العضلات السفلية للظهر.
- **ألياف نمط (IIa) أو السريعة Fast أو ألياف متوسطة تحلل السكر بالتأكسد** Intermediate oxidative glycolytic fibers تحتوي على العديد من المتقدرات وغنية بالميوغلوبين وكمية لا بأس بها من الغليكوجين. تستخدم معاً الاستقلاب التأكسدي وتحلل السكر اللاهوائي، وهي ألياف متوسطة من حيث اللون واستقلاب الطاقة مقارنة مع الألياف العضلية الأخرى. تتكيف مع التقلص السريع والنشاطات المفاجئة والقصيرة كتلك المطلوبة من الرياضيين.
- **ألياف نمط (IIb) أو السريعة أو ألياف بيضاء محللة للسكر** White glycolytic fibers تحتوي على القليل من المتقدرات والقليل من الميوغلوبين ولكنها غنية جداً بالغليكوجين مما يجعل لونها باهتة اللون. تعتمد بشكل أساسي على تحلل السكر كمصدر للطاقة وتتكيف مع





الشكل 10-14: المستقبلات الحسية المرتبطة بالعضلات الهيكلية. (a) رسم تخطيطي يبين مغزل عضلي وعضو غولجي وتري. تحتوي المغازل العضلية على ألياف حسية صادرة وألياف حركية واردة مرتبطة بألياف داخل مغزلية تمثل أليافاً عضلية متحورة . إن حجم الألياف داخل المغزلية كبير مقارنة مع الألياف خارج المغزلية حيث تبدو نواها واضحة جداً. (**b**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لمقطع عرضي بالقرب من نهاية المغزل العضلي تبين المحفظة (C) ومحاوير حسية مغمدة بالميالين (MA) وألياف عضلية داخل مغزلية (MF) تتميز عن الألياف العضلية العادية بخلوها من اللييفات العضلية واصطفاف نواها الكثيرة بجانب بعضها بكثافة (ألياف مسلسلة النوى) أو مكومة في انتفاخ مركزي (ألياف كيسية النوى). لاحظ الخلايا التابعة (SC) في الصفيحة الخارجية للألياف داخل المغزلية. تتحسس المغازل العضلية التقلصات العضلية في الألياف العضلية خارج المغزل في أثناء حركة الجسم وتساهم مستودعات في التنظيم العصبي لوضع الجسم وتنسيق عمل العضلات المقابلة. يجمع العضو الوتري المعلومات حول درجة الشد بين الأوتار ويرسلها إلى الجهاز العصبي المركزي ليتم معالجتها (تحليلها) مع المعلومات المرسلة من المغازل العضلية لحماية الاتصالات العضلية الوترية والمساهمة في تنسيق التقلصات العضلية بشكل دقيق.

التقلصات السريعة ولكن تتعب بسرعة. تشكل الألياف عضلات صغيرة تحتوي على عدد كبير من الارتباطات العضلية العصبية كالعضلات المحركة للعين والأصابع.

إن تصنيف الألياف العضلية الثلاثة في الخزعات النسيجية له أهمية سريرية كبيرة في تشخيص أمراض العضلات أو ما يسمى الاعتلالات العضلية Myopathies.

يشرف على تمايز العضلة إلى ألياف عضلية حمراء وبيضاء ومتوسطة تكرُّر الدفعات العصبية من أعصابها المحركة. تحتوي ألياف الوحدة المحركة الواحدة على نفس النوع من الألياف. إذا تم تبديل أعصاب الألياف الحمراء بأعصاب الألياف البيضاء تجريبياً تتغير الصفات الشكلية والوظيفية لهذه الألياف لتتوافق مع العصب المعصب. يؤدي الزوال البسيط للتعصيب إلى ضمور وشلل الليف العضلي.

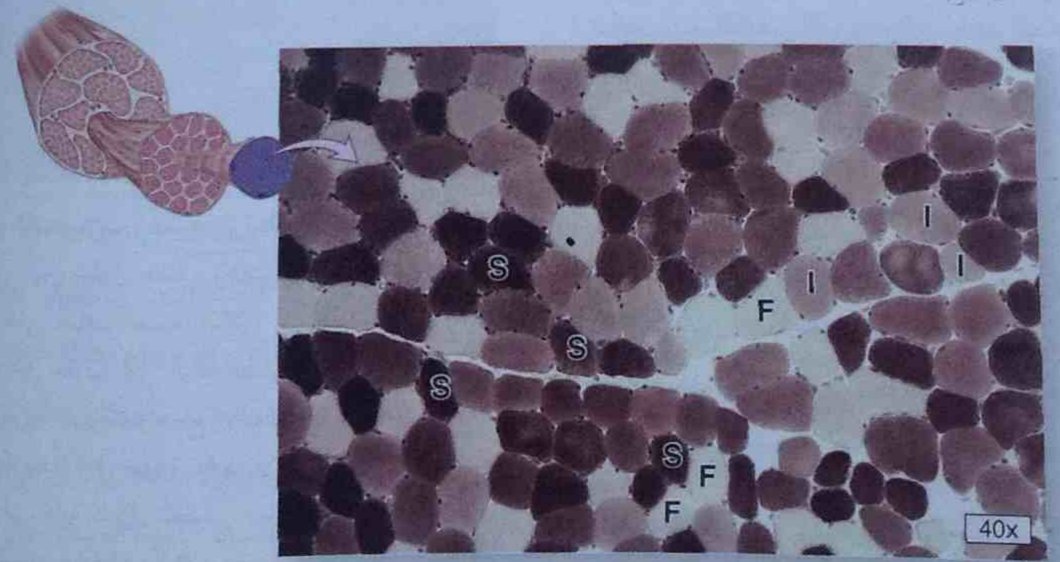
العضلة القلبية Cardiac Muscle

تصطف خلايا الأدم المتوسط للأنبوب القلبي الابتدائي في أثناء التطور الجنيني في مجموعات تشبه السلاسل، أكثر من أن تنصهر (تندمج) ككتلة من خلايا متعددة النواة كالعضلات الهيكلية، تشكل الخلايا القلبية اتصالات معقدة بين استطالتها المتمددة (الشكل 10-16).

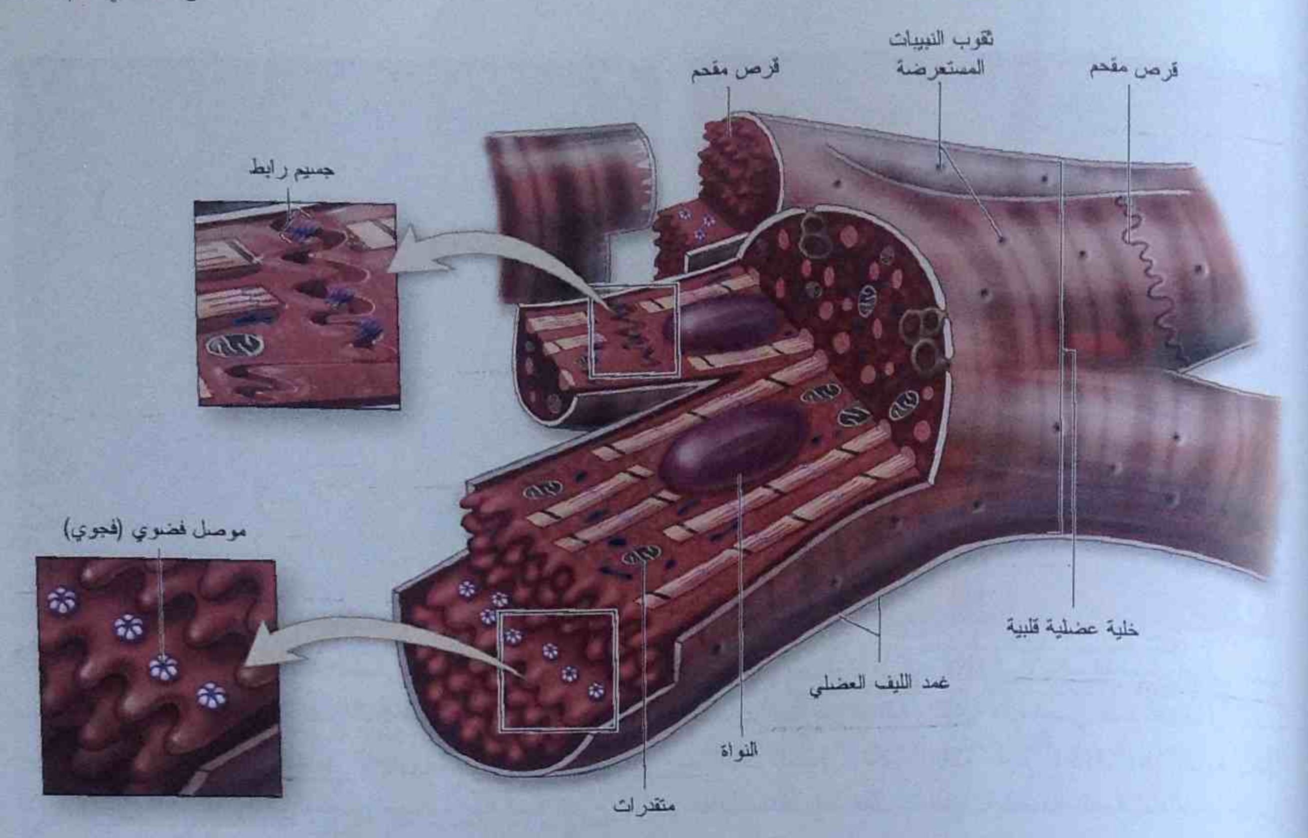
غالباً ما تكون الخلايا ضمن الليف متفرعة وترتبط مع خلايا الألياف المجاورة. يتكون القلب من حزم من خلايا عضلية ترتبط بشدة مع بعضها، محبوكة بأسلوب يكسب تقلص العضلة ميزة التموج مؤديةً إلى انضغاط بطينات القلب لإفراغ محتوياتها.

يتراوح طول الخلايا القلبية 85-100 ميكرون وقطرها نحو 15 ميكرون وتبدو مخططة بأشرطة عرضية كالعضلات الهيكلية. تحتوي الخلايا على نواة أو نواتين مركزية التوضع "شاحبة التلون" بخلاف العضلات الهيكلية متعددة النوى. يحيط بالخلية غمد رقيق يحتوي على نسيج ضام غني بشبكة من الشعيرات الدموية.

تتميز العضلة القلبية بصفة مميزة تتمثل بوجود خطوط عريضة داكنة اللون تخترق سلاسل من الخلايا العضلية بمسافات غير منتظمة تسمى **أقراص مقحمة** (سلمية) Intercalated disks (الشكل 10-16 و10-17) وتمثل الحد الفاصل بين الخلايا العضلية المتجاورة حيث يوجد العديد من المعقدات الاتصالية (الشكل 10-16 و10-17). تحتوي المقاطع العرضية للأقراص المقحمة التي تشبه الدرج على العديد من **الجسيمات الرابطة واللفافات الالتصاقية** (تشبه النطيقات الالتصاقية في الخلايا الظهارية) تتمثل وظيفتها بربط



الشكل 10-15: أنماط الألياف العضلية الهيكلية. مقطع عرضي في عضلة مخططة هيكلية ملوناً كيميائياً نسيجياً للكشف عن كثافة أنزيم الميوزين ATPase في الليفات العضلية. يستخدم هذا الأنزيم لمعرفة توزع الألياف البطيئة نمط I (S) والألياف المتوسطة (I) نمط II a والألياف السريعة نمط II b (F).

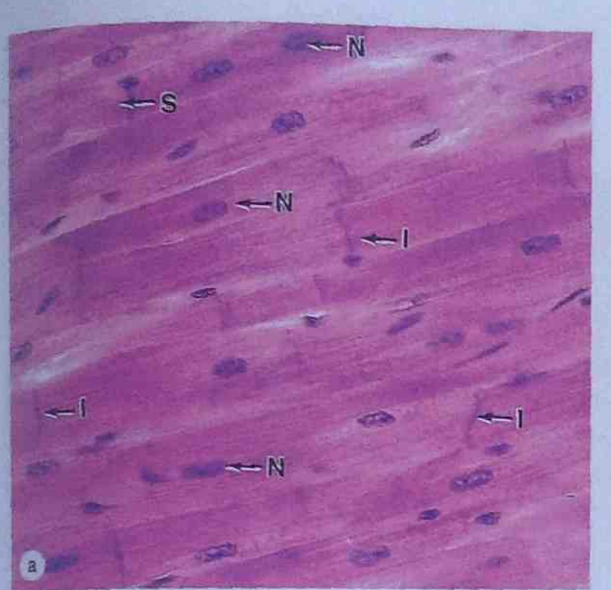


الشكل 10-16: العضلة القلبية. رسم تخطيطي يوضح الصفات المميزة لخلايا العضلة القلبية. تتألف الألياف العضلية القلبية من خلايا منفصلة تتصل مع بعضها باستطالات متشابكة. تدعى أماكن الاتصال أقراص سلمية تعبر كامل الليف العضلي بين الخليتين. تحتوي المناطق العرضية للقرص السلمي الذي يشبه الدرج على العديد من الجسيمات الرابطة وارتباطات التصاقية أخرى تعمل على تماسك الخلايا مع بعضها بشدة. تحتوي المناطق الطولية للأقراص على الكثير من الارتباطات الفضوية التـي تشكل مشابك كهربائية تسمح لإشارات التقلص بالعبور من خلية إلى أخرى كموجة واحدة. تحتوي خلايا العضلة القلبية على نوى مركزية ولييفات عضلية أقل كثافة وانتظاماً مقارنة مع العضلات الهيكلية. تتفرع خلايا العضلة القلبية مما يسمح بحبك الألياف بانتظام معقد ضمن الحزم العضلية وينتج عن ذلك تقلصات عضلية قوية لإخراج الدم من القلب.

الخلايا القلبية بشدة مع بعضها لمنع تراجعها عن بعضها في أثناء التقلص العضلي المستمر. توجد في المقاطع الطولية لكل قرص مقحم ارتباطات فضوية تساهم في استمرار التبادل الشاردي بين الخلايا العضلية المتجاورة. تعمل **الارتباطات الفضوية** كمشابك كهربائية تسمح لخلايا العضلة القلبية بالعمل كمجموعة مخلوية (التحام عدة خلايا مع بعضها) وعبور الإشارة التقلصية على شكل موجة من خلية إلى أخرى.

تشبه بنية ووظيفة البروتينات التقلصية في الخلايا القلبية نظيرتها في الخلايا العضلية الهيكلية. تتوزع النبيبات T والشبكة الهيولية العضلية بشكل غير منتظم في خلايا العضلة القلبية، نبيبات T أكثر عدداً وحجماً في خلايا البطين مقارنة مع العضلات الهيكلية. الشبكة الهيولية العضلية غير متطورة في الخلايا القلبية (الشكل 10-18). تحتوي خلايا العضلة القلبية على أعداد كبيرة من المتقدرات تشغل 40% أو أكثر من حجم الهيولى العضلية مما يعكس الحاجة المستمرة للاستقلاب الهوائي في العضلة القلبية بينما تحتل المتقدرات 2% من هيولى الخلايا العضلية الهيكلية. تنتقل الأحماض الدسمة إلى الخلايا العضلية عن طريق البروتينات الدهنية التـي تعتبر وقود القلب الرئيس وتُختزن على شكل غليسيريدات ثلاثية في قطيرات الشحم التـي يمكن رؤيتها في العديد من خلايا العضلة القلبية. توجد في هيولى الخلايا أيضاً جزيئات الغليكوجين وحبيبات صباغية تدعى الليبوفوشين بالقرب من نوى خلايا العضلة القلبية.

هناك بعض الاختلافات في بنية الخلايا العضلية الموجودة في البطين والأذينة، فترتيب الخيوط العضلية في كلا النوعين من العضلة القلبية متشابهٌ، إلا أن الخلايا الأذينية تحتوي على القليل من نبيبات T وتبدو أصغر حجماً بعض الشيء. توجد





الشكل 10-17: الألياف العضلية القلبية. (a) مقطع طولي لعضلة قلبية بالمجهر الضوئي يبين نوى مركزية (N) في الألياف العضلية وأقراص سلمية متباعدة (I) تعبر الألياف. يجب عدم الخلط بين الأقراص السلمية المبعثرة والتخطيطات المتقاربة والمتعاقبة والمتتالية (S) التـي تشبه نظيرتها في العضلة الهيكلية ولكنها تكون أقل انتظاماً. لاحظ نوى الأرومات الليفية في غمد الليف العضلي. تكبير 200، ملون H&E. (b) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ تبين قرص مقحم (أسهم) له بنية تشبه الدرج تمثل الاستطالات المتداخلة القصيرة للخلايا العضلية المتجاورة. تحتوي المناطق العرضية للقرص المقحم على جسيمات رابطة (D) وارتباطات التصاقية تدعى اللفافات الالتصاقية (F) تشبه إلى حد ما اللطخات الالتصاقية في الخلايا الظهارية. تعمل اللفافات الالتصاقية كأماكن "تثبيت لخيوط الأكتين" في نهايات القسيمات العضلية. لاحظ مناطق أقل كثافة في القرص السلمي تحتوي على الكثير من الارتباطات الفضوية. يوجد في هيولى الخلية العضلية أعداد كبيرة من المتقدرات وبنـى لييفة عضلية مشابهة لتلك الموجودة في العضلات الهيكلية ولكنها أقل انتظاماً. تكبير 31,000.





الشكل 10-18: البنية الدقيقة للخلايا العضلية القلبية. (a) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ لعضلة قلبية لاحظ كثرة المتقدرات (M) وتناثر الشبكة الهيولية العضلية (SR) بين الليفات العضلية وقلة انتظام نسبات T وارتباطها بإحدى نهاية صهاريج الشبكة الهيولية العضلية الممتدة مشكلة ثنائية (D) بينما تشكل ثالوثاً في العضلات الهيكلية. هذه البنـى متشابهة وظيفياً في كلا النوعين من العضلات. تكبير 30,000. (b) خلية عضلية في الأذينة تحتوي على حبيبات غشائية تتجمع في الأقطاب النووية. تكثر هذه الحبيبات في الخلايا العضلية في الأذينة اليمنـى للقلب ويبلغ عددها 600 حبيبة في الخلية. توجد كميات قليلة من هذه الحبيبات في الأذينة اليسرى والبطينات. تحتوي حبيبات الأذينة على طليعة هرمون ببتيدي متعدد يدعى العامل المدر للصوديوم (ANF). يستهدف العامل المدر للصوديوم خلايا الكلية ويؤدي إلى طرح الماء والصوديوم (بيلة الصوديوم وإدرار البول)، هذا الهرمون يعاكس تأثير هرمون الالدستيرون ومضاد الإبالة اللذين يحافظان على الماء والصوديوم في الكلية. تكبير 10,000.

ANF ≠ ADH9ALD

في أقطاب نوى الخلايا العضلية في الأذينة حبيبات غشائية مرتبطة بجهاز غولجي بقطر 0.3-0.2 ميكرون (الشكل 10-18). تحرر **هرمون ببتيدي أذينـــي مدر للصوديوم** Atrial natriuretic factor يستهدف خلايا في الكلية ويؤثر على طرح الصوديوم وتوازن الماء. تقوم الخلايا التقلصية في أذنية القلب بوظيفة صماوية.

إن المدد العصبـــي الذاتـــي للقلب ونظم الدفع المتولدة وبنـــى الإيصال تم مناقشتها في الفصل 11.

العضلات الملساء Smooth Muscles

خلايا متطاولة مستدقة غير مخططة. تحاط كل خلية بصفيحة قاعدية وشبكة دقيقة من ألياف شبكية (الشكل 10-19). يعمل النسيج الضام على توحيد القوة الناتجة عن كل خلية عضلية ملساء بقوة واحدة كما في التقلصات التمعجية في الأمعاء.

يبلغ طول الخلايا 20 ميكروناً في الأوعية الدموية الصغيرة و500 ميكرون في الرحم الحامل. تحتوي كل خلية على نواة مركزية تتوضع في الجزء العريض من الخلية. نتيجة لتراص الخلايا بشدة مع الخلايا المجاورة تتوضع النهايات المستدقة للخلايا مع الأجزاء العريضة للخلايا العضلية الأخرى. تبدو أقطار الخلايا في المقاطع العرضية متباينة وتظهر النوى فقط في المقاطع العريضة ذات الأقطار الكبيرة (الشكل 10-20a). تبدو الخلايا مسننة الحواف ونواتها مشوهة عند تقلص الخلايا الملساء.

تتوضع المتقدرات والجسيمات الريبية المتعددة وصهاريج الشبكة الهيولية الخشنة وجهاز غولجي بكثافة قرب نواة الخلية وتُشاهد حويصلات احتسائية بالقرب من سطح الخلية.

توجد في خلايا العضلات الملساء بقايا من الشبكة الهيولية العضلية ولكن تخلو من نبيبات T. يرتبط النشاط التقلصي في الخلايا العضلية الملساء ببنية وترتيب خيوط الأكتين والميوزين. تتقاطع حزم هذه الخيوط بشكل مائل ضمن الخلية لتشكل ما يشبه شبكة دقيقة من الخيوط.

تتقلص العضلات الملساء بآلية انزلاق خيوط الأكتين والميوزين كالعضلات الهيكلية. تشكل بروتينات الميوزين حزم متباينة تشكل جسوراً تصالبية مع القليل من خيوط الأكتين الخيطي.

تخلو الخيوط الرفيعة في العضلات الملساء من معقدات تروبونين وبدلاً من ذلك يوجد بروتين **الكالمودولين** Calmodolin وهو بروتين رابط للكالسيوم مسؤول عن تقلص الخلايا غير العضلية. كجميع العضلات، يعد تدفق (جريان) الكالسيوم مسؤولاً عن بدء عملية التقلص في خلايا العضلات الملساء. يقوم معقد الكالسيوم-الكالمودولين في العضلات الملساء بتفعيل **أنزيم ميوزين كيناز ذي السلسلة الخفيفة** Myosin light chain kinase المسؤول عن فسفرة الميوزين الضروري لتفاعل الميوزين مع الأكتين الخيطي. تؤثر العديد من الهرمونات والعوامل الأخرى على نشاط أنزيم الميوزين كيناز ذي السلسلة الخفيفة وعلى درجة تقلص العضلات الملساء.

تحتوي العضلات الملساء على مجموعة من خيوط متوسطة بقطر 10 نانوميتر ويعد **الديسمين** Desmin من الخيوط المتوسطة الرئيسة في جميع العضلات الملساء، ويوجد **الفيمنتين** Vimentin أيضاً في خلايا العضلات الملساء في الأوعية الدموية. يلتحم الديسمين والفيمينتين والأكتين الخيطي **بأجسام كثيفة** Dense bodies (الشكل 10-20) مرتبطة بالغشاء أو بالهيولى. تحتوي الأجسام الكثيفة على الأكتينين ألفا وتعمل هذه الأجسام كأقراص Z في العضلات الهيكلية والقلبية. تساهم عملية ارتباط الخيوط الرفيعة والمتوسطة بالأجسام الكثيفة بنقل القوى التقلصية إلى الخلايا العضلية الملساء المجاورة والألياف الشبكية المحيطة بها (الشكل 10-21).

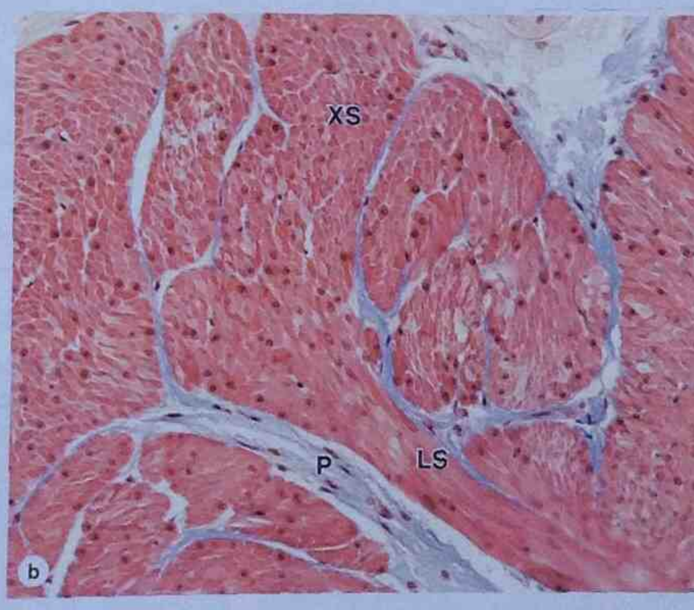
تتقلص العضلات الملساء لا إرادياً تحت سيطرة الأعصاب الذاتية والهرمونات والظروف الوظيفية الموضعية كدرجة التمدد. توجد العضلات الملساء **كوحدات عضلية ملساء متعددة** Multiunit smooth muscle بحيث تُعصب كل

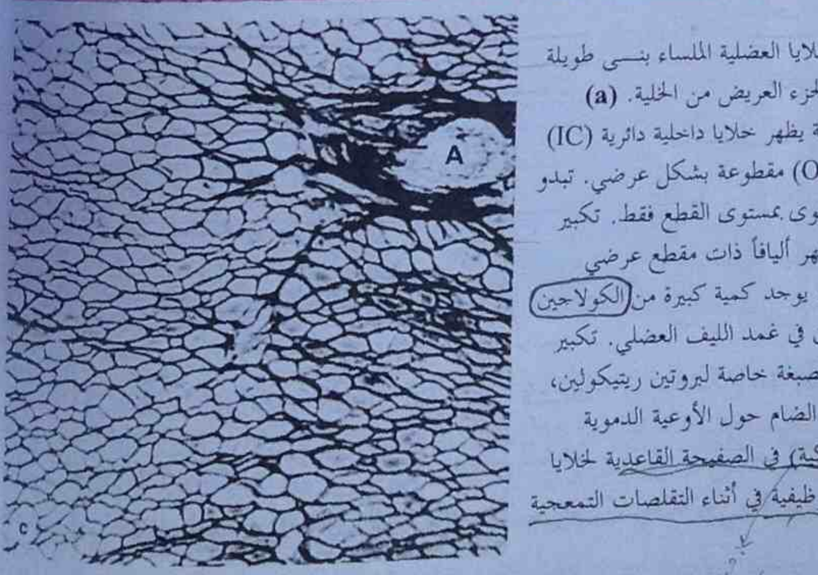
خلية على حده وتتقلص بشكل مستقل أو **كوحدة عضلية ملساء متكاملة** Unitary smooth muscle يُعصب عدد قليل من الخلايا وتتصل جميع الخلايا فيما بينها بارتباطات فضوية. تسمح هذه الارتباطات بنشر منبه التقلص كموجة متزامنة بين الخلايا المجاورة. تخلو العضلات الملساء من مناطق الاتصال العضلي العصبي كالعضلات الهيكلية وبدلاً من ذلك تتوضع انتفاخات محوارية تحتوي على حويصلات مشبكية بالقرب من غمد الليف العضلي دون أو بالقليل من بنى متخصصة في مناطق الاتصال.

تعمل العضلات الملساء بنشاط ذاتي دون منبهات عصبية ويكون للمدد العصبي وظيفة معدلة لنشاط العضلات أكثر من كونها سبباً في بدء عمل العضلات.

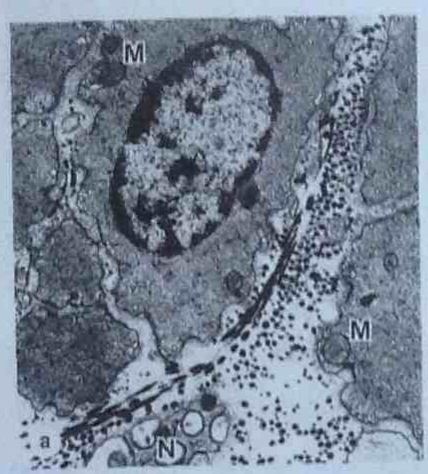
تحتوي العضلات الملساء على نهايات عصبية أدرينية وكولينية تعمل بشكل معاكس، فإما أن تكون محرضة أو مثبطة للتقلص العضلي. تنشط النهايات العصبية الكولينية في بعض الأعضاء التقلص العضلي والأدرينية تثبطه بينما يحدث العكس في أعضاء أخرى.

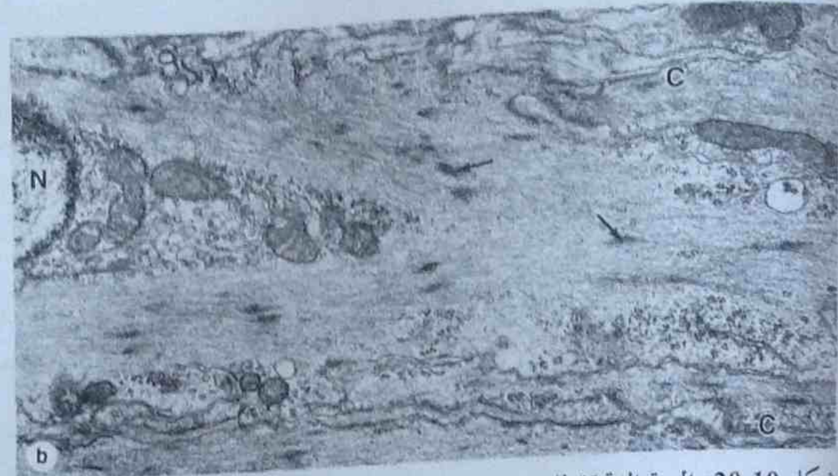
إضافة إلى الوظيفة التقلصية للعضلات الملساء فإنها تقوم أيضاً بتصنيع الكولاجين والإيلاستين والبروتيوغليكانات التي عادة ما تُصنع بوساطة الأرومات الليفية.



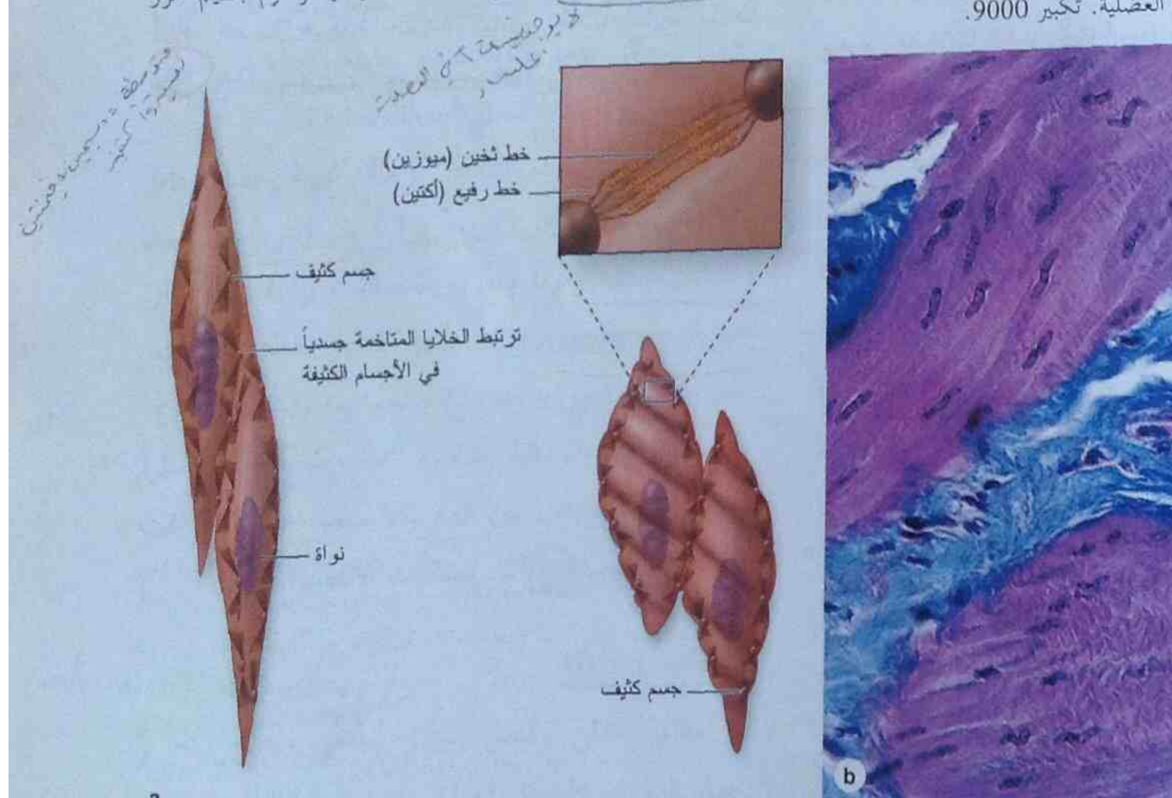


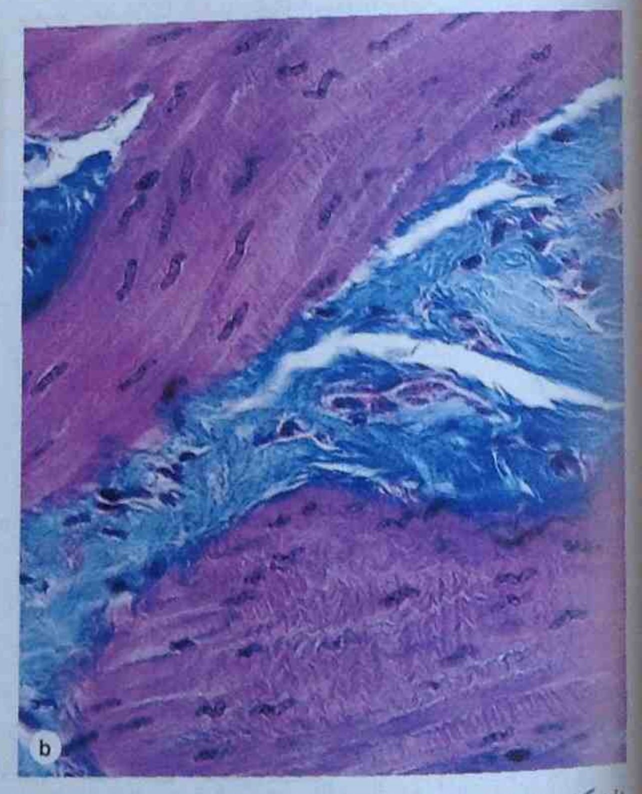
الشكل 10-19: العضلات الملساء. إن الألياف أو الخلايا العضلية الملساء بنى طويلة مستدقة الطرفين فيها نوى متطاولة مركزية تتوضع في الجزء العريض من الخلية. **(a)** مقطع عرضي في عضلات ملساء في جدار الأمعاء الدقيقة يظهر خلايا داخلية دائرية (IC) مقطوعة بشكل طولاني وخلايا خارجية طولانية (OL) مقطوعة بشكل عرضي. تبدو العديد من الخلايا خالية من النوى ولكن تظهر بعض النوى بمستوى القطع فقط. تكبير 140، ملون H&E . **(b)** مقطع في عضلات المثانة يظهر أليافاً ذات مقطع عرضي (XS) وألياف ذات مقطع طولي (LS) في نفس الحزمة. يوجد كمية كبيرة من الكولاجين في غمد الحزمة العضلية (P) وكمية قليلة من الكولاجين في غمد الليف العضلي. تكبير 140. ملون ثلاثي الكروم لمارلوي. (c) مقطع ملون بصبغة خاصة لبروتين ريتيكولين، يُظهر غمد رقيق حول الليف عضلي وكثافة في النسيج الضام حول الأوعية الدموية الصغيرة (A). تساعد ألياف الريتكولين (الألياف الشبكية) في الصفيحة القاعدية لخلايا العضلات الملساء في تثبيت الخلايا مع بعضها كوحدة وظيفية في أثناء التقلصات التمعجية البطيئة للعضلات الملساء. تكبير 200. ملون الفضة.





الشكل 10-20: البنية الدقيقة للعضلات الملساء. (a) مقطع عرضي بالمجهر الالكتروني النافذ يُظهر ست أو سبع خلايا عضلية ملساء مقطوعة بمستويات مختلفة على كامل طولها، ينتج عنها مقاطع مختلفة الأقطار، تحتوي المقاطع الكبيرة منها فقط على نواة. لاحظ عدم انتظام الخيوط الثخينة والرفيعة في حزم اللييفات العضلية وبعض المتقدرات (M). توجد حول الخلية العضلية صفيحة خارجية رقيقة والكثير من الألياف الشبكية في المطرق خارج الخلوي. لاحظ وجود عصب صغير غير مغمد (N) بين الخلايا. تكبير 6650. (b) مقطع طولي في خلية عضلية ملساء يبين أجسام كثيفة في الهيولى (أسهم) وغشاء الخلية. ترتبط الخيوط المتوسطة والرفيعة بالأجسام الكثيفة. يوجد في هيولى الخلية بالقرب من النواة متقدرات وحزيئات غليكوجين وأجهزة غولجي. يلاحظ في الجزء السفلي الأيمن من الشكل انخماصات في غشاء الخلية تدعى كهيفات (C) تشير لإدخال خلوي في العديد من الخلايا إلا أنها تكثر في خلايا العضلات الملساء وتعمل كنيبات مستعرضة كما في العضلات الهيكلية وتقوم بتنظيم تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية. تكبير 9000.





الشكل 10-21: تقلص العضلات الملساء. جميع الجزيئات التي تساهم في عملية التقلص متشابهة في الأنواع العضلية الثلاثة، إلا أن الخيوط في العضلات الملساء ذات ترتيب مختلف وأقل انتظاماً مقارنة مع العضلات الأخرى. (a) يبين الشكل التخطيطي ارتباط الخيوط الرفيعة بالأجسام الكثيفة المتوضعة في غشاء الخلية وفي أعماق الهيولى. تحتوي الأجسام الكثيفة على ألفا أكتينين الذي يرتبط بالخيوط الرفيعة. تعمل الأجسام الكثيفة في غشاء الخلية كأماكن ارتكاز للخيوط المتوسطة وللمناطق الالتصاقية بين الخلايا. يساهم انتظام خيوط الهيكل الخلوي وخيوط جهاز التقلص في تقلص النسيج متعدد الخلايا (كوحدة واحدة) مؤدياً تقلصاً فعالاً وقوياً. (b) يؤدي تقلص الخلايا العضلية الملساء إلى قصر طول الخلايا وتشوه في النواة وتقلص كامل الخلايا العضلية. يبين الشكل صورة مجهرية لمنطقة متقلصة في جدار المثانة. تشبه النوى المتطاولة في الألياف العضلية الملساء المتقلصة نازعة السدادات الفلينية مما يعكس قصر طول الخلية في أثناء التقلص. تكبير 240، ملون ثلاثي الكروم لمارلوي.

تجدد النسيج العضلي
Rregeneration of Muscle Tissue

يمتلك النسيج العضلي بأنواعه الثلاثة قدرات (إمكانيات) مختلفة للتجدد بعد الإصابة بأذية.

العضلات الهيكلية على الرغم من أن نوى العضلات الهيكلية غير قادرة على الانقسام الخيطي Mitosis إلا أن النسيج يمكن أن يتجدد ولكن بشكل محدود. تعد **الخلايا التابعة (الساتلة)** Satellite cell مصدر الخلايا المتجددة التـــي تتوضع ضمن الصفيحة الخارجية في كل ليف عضلي ناضج. الخلايا التابعة خلايا خاملة تحتفظ بصفات سليفة الخلايا العضلية التـــي تبقى بعد تمايز العضلات. عند تعرض العضلة لأذية أو لمنبهات أخرى تصبح الخلايا الساتلة الساكنة نشيطة حيث تتكاثر وتلتحم مع بعضها لتشكل أليافاً عضلية هيكلية جديدة. تبدي الخلايا التابعة نشاطاً مماثل في النمو العضلي في أثنـــاء التمارين الرياضية الشاقة إذ تلتحم الخلايا المتكاثرة مع الألياف العضلية الأصلية وتؤدي إلى زيادة الكتلة العضلية أكثر مما تسببه الضخامة الخلوية. إن عملية تجدد العضلات الهيكلية محدودة وتقتصر على الرض العضلي الشديد أو التنكس.

العضلة القلبية تخلو العضلة القلبية من الخلايا التابعة Satellite cell ولا تمتلك أي قدرة على التجديد بعد مرحلة الطفولة. يتم استبدال الضرر والخلل الحاصل (كالاحتشاء) في العضلة القلبية بتكاثر النسيج الضام ونموه مؤدياً إلى تشكل ندبات في العضلة القلبية.

العضلات الملساء خلايا بسيطة ذات نواة وحيدة لها القدرة على الاستجابة للتجدد، فبعد الأذية تتكاثر الخلايا العضلية الملساء السليمة وتستبدل النسيج المتضرر. تساهم الخلايا الحوطية (خلايا حول وعائية) (راجع الفصل 11) الموجودة في جدران الأوعية الدموية من خلال انقسامها في ترميم العضلات الملساء في الجملة الوعائية.

11 جهاز الدوران The Circulatory System

القلب	البنى الحسية الشريانية
أنسجة جدار الوعاء الدموي	الشرينات
المخطط البنيوي للأوعية الدموية	الشعيرات الدموية
الجملة الوعائية	الوريدات
الشرايين المرنة الكبيرة	الأوردة
الشرايين العضلية	**الجهاز الوعائي اللمفاوي**

يتألف جهاز الدوران من الجهاز الوعائي الدموي والجهاز الوعائي اللمفاوي. يتكون **الجهاز الوعائي الدموي** Blood Vascular System (الشكل 11-1) من البنى التالية:

- **القلب**: عضو وظيفته ضخ الدم.
- **الشرايين**: سلسلة من الأوعية الصادرة تصغر كلما تفرعت وتنقل الدم المحمل بالأوكسجين والمواد الغذائية إلى الأنسجة.
- **الشعيرات**: أصغر الأوعية الدموية وتشكل شبكة معقدة من نبيبات رقيقة متفاغرة. تكثر في جميع أعضاء الجسم ويتم من خلال جدرانها التبادل بين الدم والأنسجة.
- **الأوردة**: تنتج عن تجمع الشعيرات الدموية في شبكة من القنوات تكبر كلما اقتربت من القلب. تقوم بإعادة الدم إلى القلب ليعاد ضخه مرة أخرى.

تم شرح **الجهاز الوعائي اللمفاوي** Lymphatic Vascular System مع السوائل الخلالية في الفصل الخامس. يبدأ الجهاز الوعائي اللمفاوي **بشعيرات لمفاوية** وهي نبيبات ذات نهاية مغلقة تتفاغر لتشكل أوعية يزداد حجمها باستمرار وتنتهي بالجهاز الوعائي الدموي. تفرغ الأوعية اللمفاوية محتوياتها في الأوردة الكبيرة القريبة من القلب.

تتمثل إحدى وظائف الجهاز الوعائي اللمفاوي بإعادة السوائل من الفراغات النسيجية إلى الدم. تُبطن جميع أجزاء الجهاز الوعائي الدموي واللمفاوي بطبقة واحدة من ظهارة حرشفية تدعى الخلايا البطانيّة Endothelium.

يتكون جهاز الدوران من **أوعية كبيرة** Macrovasculature يبلغ قطرها أكثر من 0.1 مم (شرينات كبيرة وشرايين عضلية ومرنة وأوردة عضلية)، **وأوعية صغيرة أو مجهرية** Microvasculature تظهر بالمجهر فقط (شرينات، شعيرات دموية ووريدات تالية للشعيرات) (الشكل 11-2). تكتسب الجملة الوعائية الصغيرة أهمية وظيفية خاصة نظراً لكونها مكاناً للتبادل بين الدم والأنسجة المحيطة بها تحت الظروف الطبيعية وفي أثناء العمليات الالتهابية.

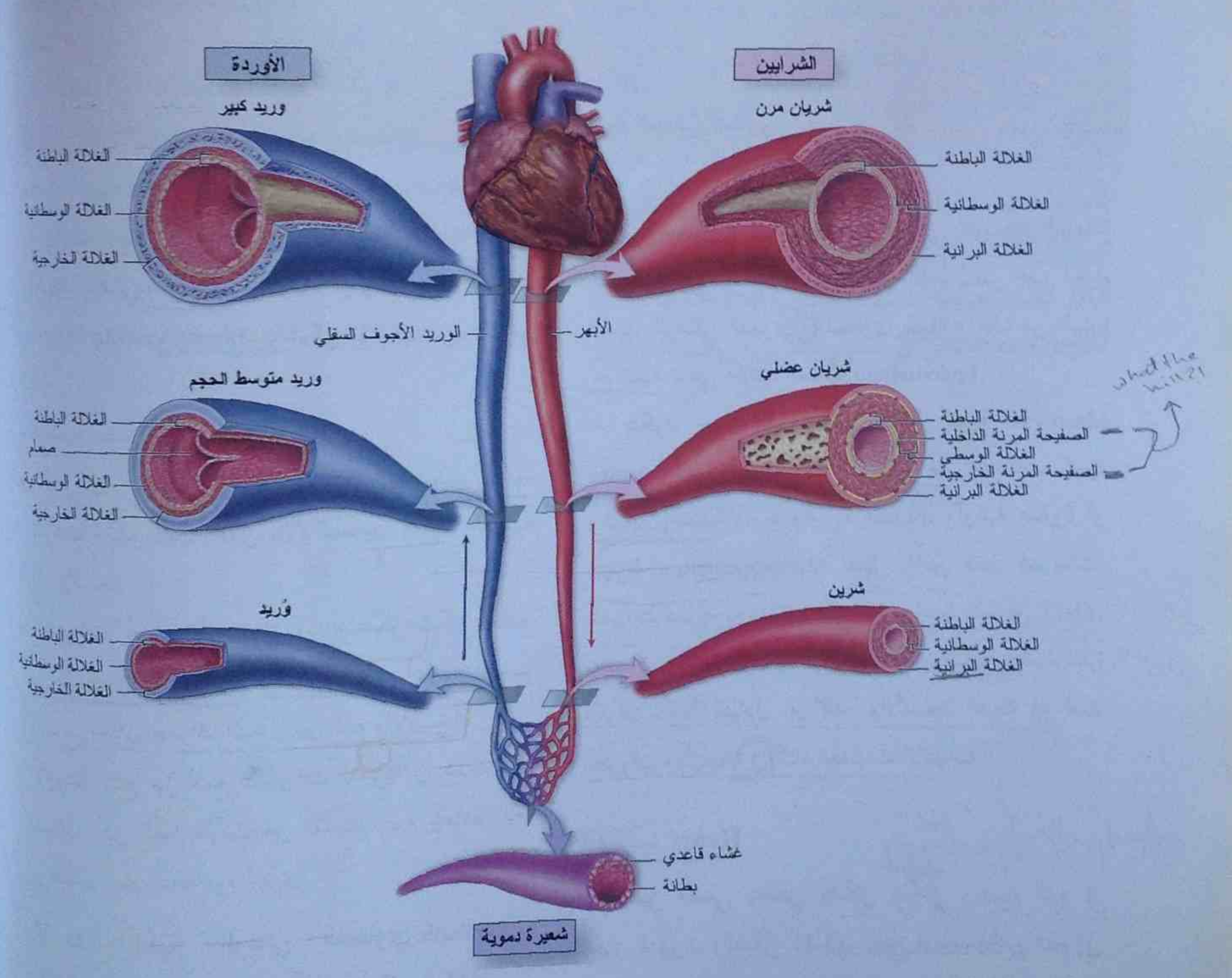
القلب Heart

عضو عضلي يتقلص بشكل إيقاعي ويضخ الدم في جهاز الدوران (الشكل 11-3). يضخ البطين الأيمن الدم إلى الرئتين بينما يضخ البطين الأيسر الدم إلى سائر أنحاء الجسم. تستقبل الأذينة اليمنى الدم من سائر أنحاء الجسم بينما تستقبل الأذينة اليسرى الدم من الوريد الرئوي. تتألف جدران غرف القلب الأربعة من ثلاث طبقات أو غلالات رئيسة: الغلالة الداخلية تدعى الشغاف والغلالة الوسطانية

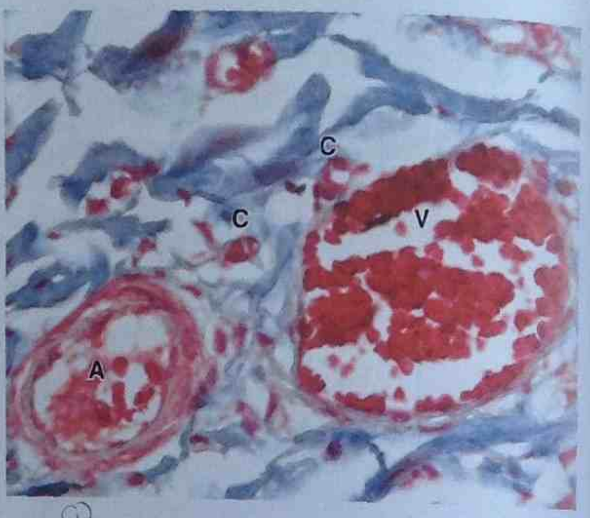
وتدعى العضلة القلبية والغلالة الخارجية وتدعى التامور الحشوي (النخاب).

يتألف **الشغاف** Endocardium من طبقة واحدة من خلايا بطانيَّة حرشفية تستند على طبقة رقيقة من نسيج ضام يحتوي على ألياف مرنة وكولاجينية وبعض الألياف العضلية الملساء. تتصل الطبقة العضلية القلبية مع الطبقة تحت البطانية بطبقة من نسيج ضام تدعى **الطبقة تحت الشغافية** Subendocardial layer. تحتوي هذه الطبقة على أوردة وأعصاب وفروع من الجهاز الموصل للدفعات القلبية Impulse-conducting system (الشكل 11-4).

العضلة القلبية Myocardium أسمك طبقات القلب وتتألف من خلايا عضلية قلبية تنتظم في طبقات تحيط بجوف القلب بشكل لولبي معقد. يختلف توضُّع وانتظام الخلايا العضلية القلبية لذا تبدو الألياف بالاتجاهات متعددة عند تحضير مقطع نسيجي بمنطقة صغيرة من عضلة القلب.



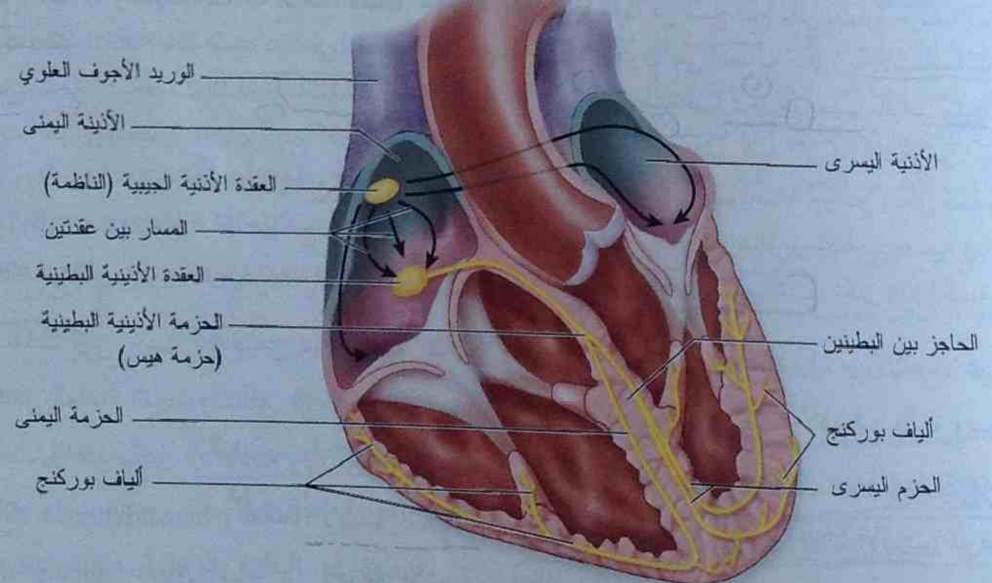
الشكل 11-1: أوعية جهاز الدوران الدموي. القلب هو عضو رئيس في جهاز الدوران الدموي. يضخ الدم إلى جميع أرجاء الجسم ويزود الدم بالقوة الضرورية لخروج المواد الغذائية من الشعيرات ودخولها الأنسجة. تغادر الشرايين الكبيرة المرنة القلب وتتفرع لتشكل شرايين عضلية. تتفرع الشرايين العضلية بدورها إلى فروع عديدة تدخل الأعضاء وتتفرع بدورها في الأعضاء إلى فروع أصغر لتشكل شُرينات. تتفرع الشُرينات إلى أوعية أصغر تدعى الشعيرات وهي أماكن تبادل بين الدم والأنسجة المحيطة بها. تتحد الشعيرات لتشكل وريدات والتـي تتحد بدورها لتشكل أوردة صغيرة ومن ثم أوردة متوسطة الحجم. تغادر الأوردة متوسطة الحجم الأعضاء وتشكل أوردة كبيرة الحجم تعيد الدم إلى القلب.



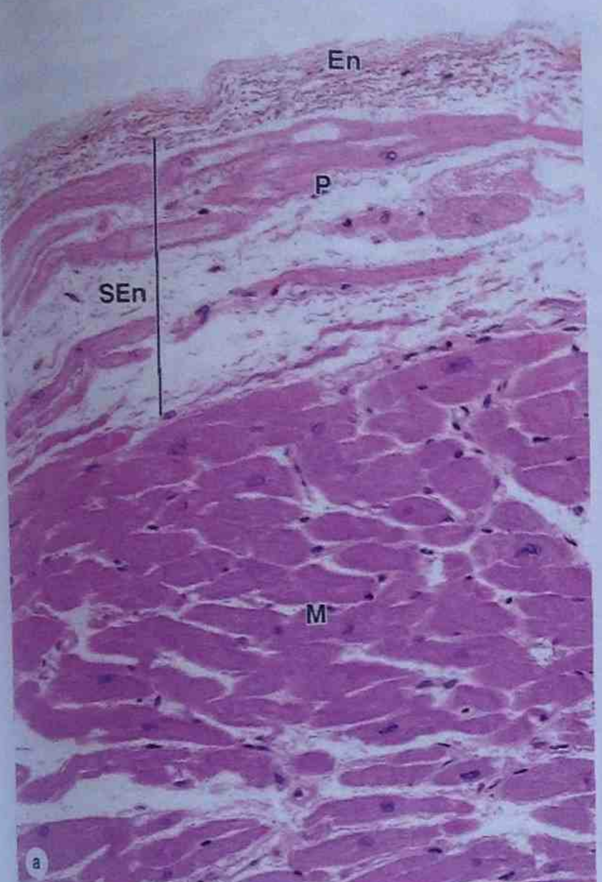
الشكل 11-2: **أوعية الجملة الوعائية المجهرية.** تشكل الشرينات (A) والشعيرات الدموية الصغيرة (C) والوريدات (V) الجملة الوعائية المجهرية التـي تعد أماكن تبادل بين الدم والسائل الخلالي في أنسجة الجسم.

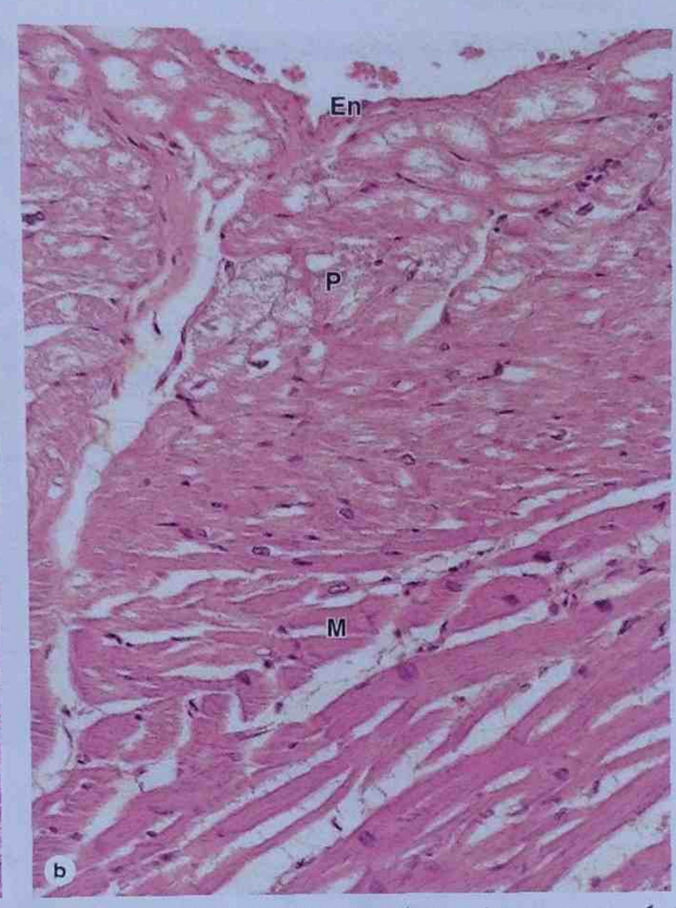
يُغطى القلب من الخارج بظهارة حرشفية بسيطة (ظهارة متوسطية) مدعومة بطبقة رقيقة من نسيج ضام تشكل **النخاب** أو **التامور الحشوي** Epicardium تحتوي طبقة النسيج الضام الموجودة تحت النخاب على أوردة وألياف والعديد من الخلايا الدهنية (الشكل 11-5). يمثل النخاب الطبقة الحشوية من التامور Pericardium وهو غشاء مصلي يتوضع فيه القلب ويوجد بين التامور الحشوي وطبقته الجدارية Parietal layer كمية قليلة من سائل مصلي تسهل حركة القلب.

تتألف صمامات القلب من لب مركزي من نسيج ضام كثيف (يحتوي أليافاً مرنة وكولاجينية) يحده من كلا الجانبين طبقة من الخلايا البطانيّة. تتصل قواعد صمامات القلب بحلقات ليفية تشكل جزءاً من **الهيكل الليفي** للقلب. تقوم المنطقة الليفية الكثيفة حول صمامات القلب بتثبيت قاعدة الصمامات وتعمل كأماكن نشوء واندغام خلايا العضلة القلبية (الشكل 11-6).



الشكل 11-3: **الصفات النسيجية الرئيسة للقلب.** منظر طولي لقلب الإنسان يبين أذينتين وبطينين. الجدر البطينية أسمك من نظيرتها في الأذينتين نظراً لسماكة طبقة العضلات القلبية. الصمامات هي سدائل من نسيج ضام مثبتة بالهيكل الليفي الكثيف للقلب (مبينة باللون الأبيض في الشكل). تشكل الحبال الوترية في القلب أجزاء الهيكل الليفي للقلب وهي حبال من نسيج ضام كثيف يمتد من الصمامات ويلتصق بالعضلات الحليمية التـي تمنع الصمامات من الانقلاب للخارج في أثناء التقلص البطينـي. تغطى كافة أجزاء الهيكل الليفي بخلايا بطانية. الأجزاء المبينة باللون الأصفر في الشكل هي مكونات الجهاز الناظم للقلب الذي يولد الدفع الكهربائي لتقلص القلب (ضربات القلب) ويعمل على نشره في العضلات البطين. من الصعوبة بمكان التفريق بين بنية النسيج العضلي القلبـي للعقدة الجيبية الأذينية في الجدار الخلفي للأذينة اليمنـى والعقدة الأذينية البطينية في أرضية الأذينة اليمنـى وعضلات القلب المحيطة بها. العقدة الأذينية البطينية متواصلة مع حزم خاصة من الألياف العضلية القلبية تدعى الحزمة الأذينية البطينية (حزم هيس) التـي تسير على طول الحاجز بين البطينين إلى قمة القلب حيث تتفرع إلى فروع تسمى الألياف أو الخلايا الناظمة للقلب (ألياف بوركنج) التـي تمتد إلى كلا البطينين.



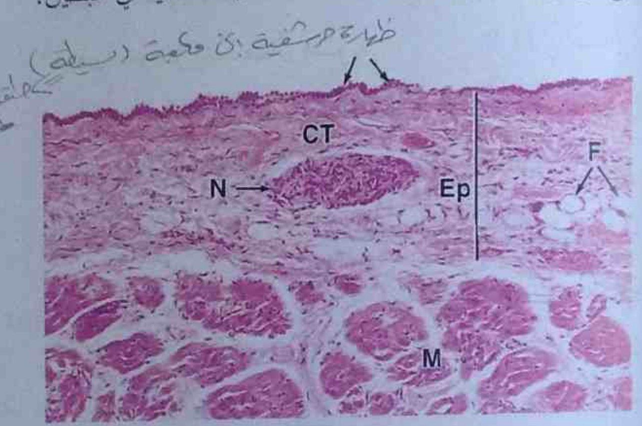


الشكل 11-4: الشغاف والشبكة الشغافية الناظمة للقلب. الشغاف (EN) طبقة رقيقة من نسيج ضام يبطن بظهارة حرشفية بسيطة. يوجد بين الشغاف والعضلة القلبية طبقة مختلفة السماكة تدعى بالطبقة تحت الشغافية (SEN) تحتوي على أعصاب صغيرة وخلايا ناظمة للقلب (بوركنج) (P) في البطينات تدعى الشبكة تحت الشغافية الناظمة للقلب. خلايا بوركنج هي خلايا عضلية قلبية تتحد مع بعضها بأقراص سُلمية ومتخصصة في إيصال الدفعات أكثر من التقلص. خلايا بوركنج أكبر حجماً من خلايا العضلة القلبية وتحتوي على كمية أكبر من الغليكوجين. يبدو الغليكوجين شاحب اللون ويملأ معظم الهيولى مما يؤدي إلى دفع لييفات العضلة القلبية إلى محيط الخلية. (**a**) تسير خلايا بوركنج بشكل منفصل ضمن الطبقة تحت الشغافية. (**b**) لاحظ اختلاط ألياف بوركنج مع الألياف التقلصية ضمن العضلة القلبية (M). إضافة إلى العقد المتخصصة في الأذينة اليمنى للعضلة القلبية التـي تولد دفعات كهربائية توجد شبكة من الألياف الناظمة التـي تشكل الجهاز الناظم للقلب. تكبير 200، صبغة H&E.

يحتوي القلب على جهاز متخصص بتوليد تنبيه نظمي ينتشر في كامل العضلة القلبية (الشكل 11-3). يتألف هذا الجهاز من عقدتين متوضعتين في الأذينة وهما **العقدة الجيبية الأذينية** (SA) Sinoatrial node و**العقدة الأذينية البطينية** (AV) Atrioventicular node إضافة إلى **الحزمة الأذينية البطينية** Artioventicular bundle (**حزمة هيس**). تتألف العقدة الجيبية الأذينية من كتلة صغيرة من خلايا عضلية قلبية متحورة أصغر حجماً من الخلايا العضلية المجاورة وذات شكل مغزلي تحتوي على عدد قليل من لييفات عضلية. تحتوي العقدة الأذينية البطينية على خلايا مشابهة لخلايا العقدة الجيبية الأذينية إلا أن استطالاتها الهيولية تتفرع باتجاهات مختلفة مشكلة شبكة من الاتصالات. تنشأ الحزمة الأذينية البطينية من العقدة الأذينية البطينية وتسير على طول الحاجز البطينـي وتنقسم إلى حزم يسارية ويمينية ثم تتفرع إلى كلا البطينين. تعد الخلايا/الألياف الموصلة للدفعات القلبية Impulse–conducting خلايا قلبية متحورة متكاملة وظيفياً بموصلات فضوية.

تصبح الألياف البعيدة من الحزمة الأذينية البطينية أكبر من الخلايا العضلية القلبية الطبيعية وتكتسب شكلاً مميزاً. تحتوي **الألياف الموصلة للدفعات القلبية** Conducting myofibers أو **خلايا بوركنج** Purkinje fibers على نواة أو نواتيـــن مركزية هيولاها غنية بالمتقدرات والغليكوجين فيها

ليفات عضلية متناثرة يقتصر وجودها على محيط الهيولى فقط (الشكل 11-4). تخترق خلايا بوركنج طبقة خلايا العضلة القلبية في كلا البطينين بعد أن تشكل شبكة في الطبقة تحت الشغافية، وهو توضع ذو أهمية إذ يسمح للتنبيه من الوصول إلى الطبقات العميقة للخلايا العضلية في البطين.



الشكل 11-5: النخاب أو التامور الحشوي. هو الغلالة الخارجية للقلب وموضع الأوعية التاجية ويحتوي على كمية كبيرة من النسيج الدهنـــي. يظهر هذا الشكل مقطعاً في أذينة يبين جزءاً من العضلات القلبية (M) والنخاب (EP). يتكون النخاب من نسيج ضام رخو (CT) يحتوي على أعصاب ذاتية (N) ونسيج شحمي (F). النخاب هو الطبقة الحشوية للتامور يُغطى بظهارة حرشفية إلى مكعبة بسيطة (أسهم) والتـــي تبطن أيضاً الفراغ حول القلبـــي. تفرز خلايا هذه الظهارة سائلاً مزلقاً يمنع الاحتكاك في أثناء ضربات قلب بين التامور الجداري مع الجانب الآخر من التجويف حول القلبـــي.

يساهم كل من الجهاز الودي ونظير الودي في تعصيب القلب. توجد الألياف العصبية والخلايا العقدية العصبية في المناطق القريبة من العقدة الجيبية الأذينية والعقدة الأذينية البطينية والتـــي تؤثر على سرعة ونظم القلب في أثناء التمارين الرياضية والإجهاد العاطفي. يؤدي التنبيه نظير الودي (العصب المبهم) إلى إبطاء ضربات القلب بينما يؤدي التنبيه الودي إلى تسريع ضربات القلب.

يوجد بين الألياف العضلية القلبية العديد من النهايات العصبية الحرة الواردة المرتبطة بالحس والألم. يؤدي الانسداد الجزئي للشرايين التاجية إلى انخفاض المدد الأوكسجينـــي للعضلة القلبية مسببة ألماً شديداً (الذبحة الصدرية Angina Pectoris).

الشكل 11-6: وريقة الصمام و الهيكل الليفي. يتكون الهيكل الليفي للقلب من كتل من نسيج ضام كثيف في الشغاف، يثبت الصمامات ويحيط بالقناتين الأذينيتين البطينيتين محافظاً على شكلها الخاص. مقطع في وريقة الصمام الأذينـــي البطينـــي اليساري (أسهم) يبين صمامات مكونة بشكل أساسي من نسيج ضام كثيف (CT) مغطى بطبقة رقيقة من خلايا بطانية. يتواصل النسيج الضام الغنـــي بالكولاجين والملون بالأخضر الشاحب مع الحلقة الليفية المكونة من نسيج ضام في قاعدة الصمامات التي تملأ الشغاف (EN) في المنطقة بين الأذينة (A) والبطين (V). تعد الحبال الوترية Chordae tendinae (CT) سلاسل من نسيج ضام تربط الأجزاء القاصية من وريقات الصمام. لاحظ الطبيعة المتموجة لخلايا العضلة القلبية مع وجود العديد من الحزم العضلية في الطبقة العضلية القلبية (M). تكبير 20، صبغة ثلاثي الكروم لماسون.

أنسجة جدار الوعاء الدموي
Tissues of the Vascular Wall

تتكون جدر الأوعية الكبيرة من ثلاثة مكونات بنيوية أساسية: **بطانة ونسيج عضلي ونسيج ضام** يحتوي أليافاً مرنة وكولاجينية. يتأثر ترتيب وكمية الأنسجة في جهاز الدوران **بعوامل ميكانيكية** تتمثل بشكل أساسي بضغط الدم **وعوامل استقلابية** تعكس متطلبات الأنسجة الموضعية.

البطانة أو البطانة الوعائية Endothelium هي نوع خاص من الظهارة تعمل كحاجز شبه نفوذ بين الوسط الداخلي لبلازما الدم والسائل الخلالي، أي خلايا شديدة التخصص تتوسط وتنظم التبادل الثنائي للجزيئات الصغيرة بشكل فعال وتمنع انتقال بعض الجزيئات الكبيرة.

إضافة للدور الذي تقوم فيه بين الدم والأنسجة المحيطة تقوم الخلايا البطانيّة بالعديد من الوظائف: إنتاج عوامل

وعائية منشطة (منشطات وعائية) Vasoactive factors تؤثر على التوتر الوعائي كالإندوثيلينات Endothelins وأوكسيد الآزوت Nitric oxide وعوامل مقبضة للأوعية الدموية، وتحويل الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II. على الرغم من التشابه الشكلي للخلايا البطانيَّة إلا أنها تقوم بوظائف مختلفة في أوعية دموية مختلفة. فعلى سبيل المثال، تحتوي الخلايا البطانيَّة في الشرايين على حويصلات متطاولة مميزة صغيرة جداً تدعى أجسام فايبل-بالادي Weibel Palade Bodies تحتوي بروتينات سيليكتين Selectins وعامل فون فيليبراند Von Willebrand Factor المسؤول عن تجلط الدم.

تساهم عوامل النمو كالعامل الوعائي البطاني Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) في المحافظة على الجملة الوعائية وتنظيم تشكل شبكة وعائية في النسيج الجنيني المتوسطي (تَكَوُّن أوعيَة دموية Vasculo-genesis) وتعزيز نمو الشعيرات الدموية من أوعية موجودة (تشكيل أوعيَة دموية جديدة Angiogenesis) تحت ظروف طبيعية ومرضية عند البالغين.

التطبيق الطبي

تمتلك البطانة تأثيرات مضادة لتشكل الجلطة الدموية حيث تمنع تجلط الدم. فعلى سبيل المثال، عند إصابة الخلايا البطانيَّة بآفات التصلب العصيدي Atherosclerotic lesions (تصلب الشرايين) يصبح النسيج الضام المتواجد تحت البطانية عارياً مما يسبب تجمع للصفيحات الدموية. يحفز تجمع الصفيحات بدء سلسلة من الحوادث تؤدي إلى إنتاج الفيبرين Fibrin من مولد الفيبرين الجاري في الدم. نتيجة لذلك تتشكل خثرة داخل الأوعية الدموية Thrombus. قد تكبر هذه الخثرة حتى تعيق جريان الدم الموضعي بشكل كامل.

*يمكن أن تنفصل من الخثرة كتل خثرية تدعى **الصمات** Emboli تُحمل مع الدم إلى أماكن أخرى تسد أوعية دموية بعيدة. قد يتوقف جريان الدم في الأوعية الدموية ويؤدي إلى حالة مهددة لحياة الشخص المصاب. لذا فإن لسلامة البطانة أهمية بالغة كمضاد لتجلط الدم من خلال منع التصاق الصفيحات الدموية بالنسيج الضام المتواجد تحت البطانة.*

تتواجد **العضلات الملساء** Smooth muscle في جميع الأوعية الدموية الأكبر حجماً من الشعيرات الدموية. تنتظم على شكل طبقات حلزونية في الغلالة الوسطانية للأوعية الدموية. تُغلف كل خلية بصفيحة قاعدية وكميات مختلفة من النسيج الضام وكلاهما يُفرز من العضلات الملساء نفسها. تتصل العضلات الملساء في الشرينات والشرايين الصغيرة بموصلات اتصال فضوية.

توجد مكونات **النسيج الضام** Connective Tissue في جدران الأوعية الدموية بكميات ونسب مختلفة بناءً على المتطلبات الوظيفية الموضعية. توجد **الألياف الكولاجينة** في كامل جدار الوعاء الدموي في الطبقة تحت البطانية وبين طبقات العضلات الملساء وفي الطبقات الخارجية. تؤمن **الألياف المرنة** مرونة للجدار الوعائي الذي يتمدد تحت الضغط. تكثر الألياف المرنة في الشرايين الكبيرة حيث تشكل صفائح مرنة متوازية تتوزع بشكل منتظم بين خلايا العضلات الملساء. تشكل **المادة الأساسية** هلاماً غير متجانس في الفراغات خارج الخلوية في جدار الوعاء الدموي. تمنح المادة الأساسية في الوعاء الدموي خواصه الفيزيائية وتؤثر في نفوذية وانتشار المواد من خلال الجدار. إن تركيز الغليكوزأمينوغليكانات في الأنسجة الشريانية أكثر من الأنسجة الوريدية.

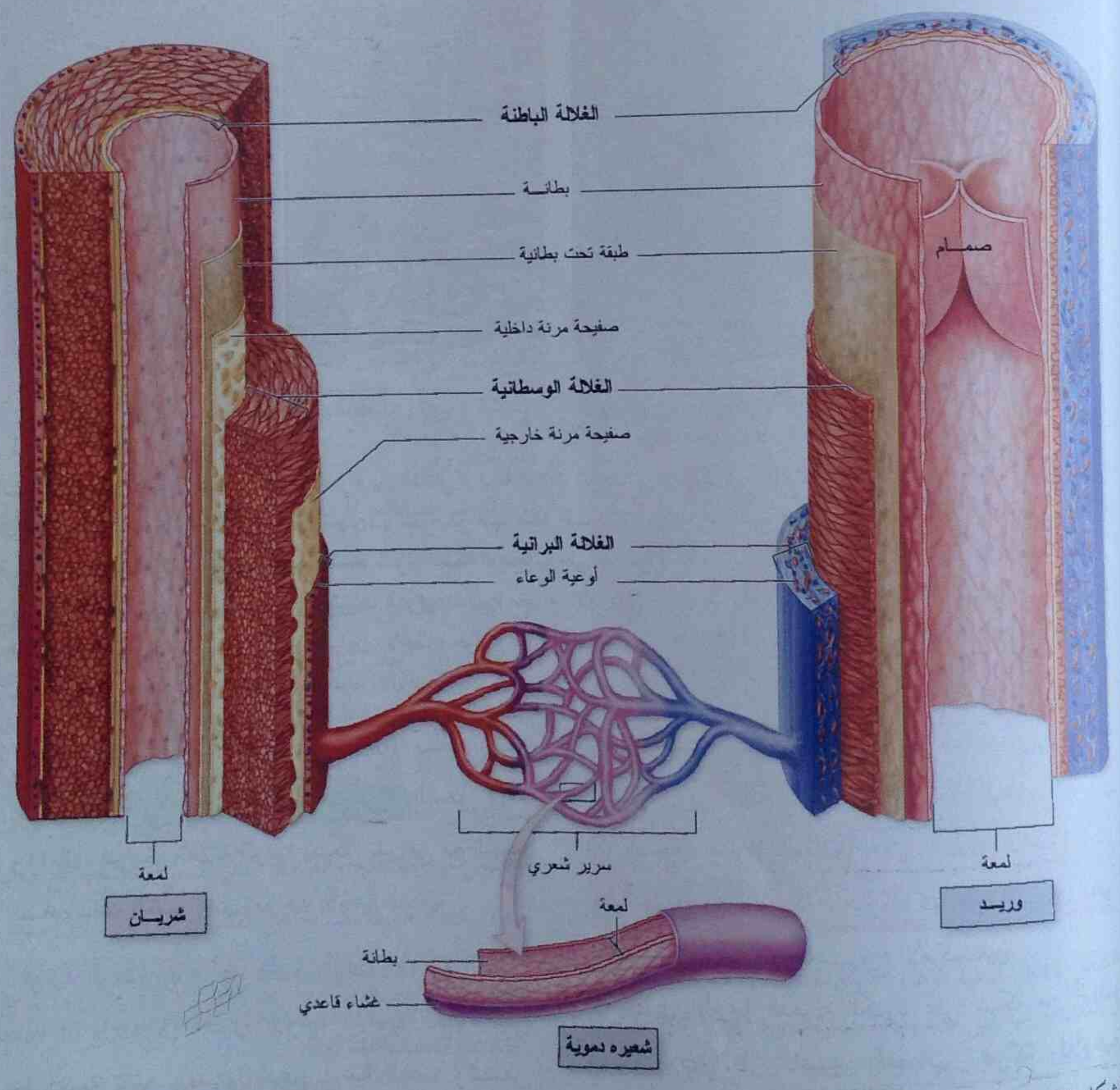
المخطط البنيوي للأوعية الدموية
Structural Plan of Blood Vessels

تشترك جميع الأوعية الدموية الأكبر من قطر معين عموماً في العديد من الميزات البنيوية والتصميم المتشابه. لا يمكن التمييز بين الأنواع المختلفة من الأوعية الدموية بشكل قطعي لأن الانتقال من نوع وعائي إلى آخر يتم بشكل تدريجي. تتكون الأوعية الدموية بشكل عام من الطبقات أو الغلائل التالية كما هو مبين في الأشكال (11-1 و11-7).

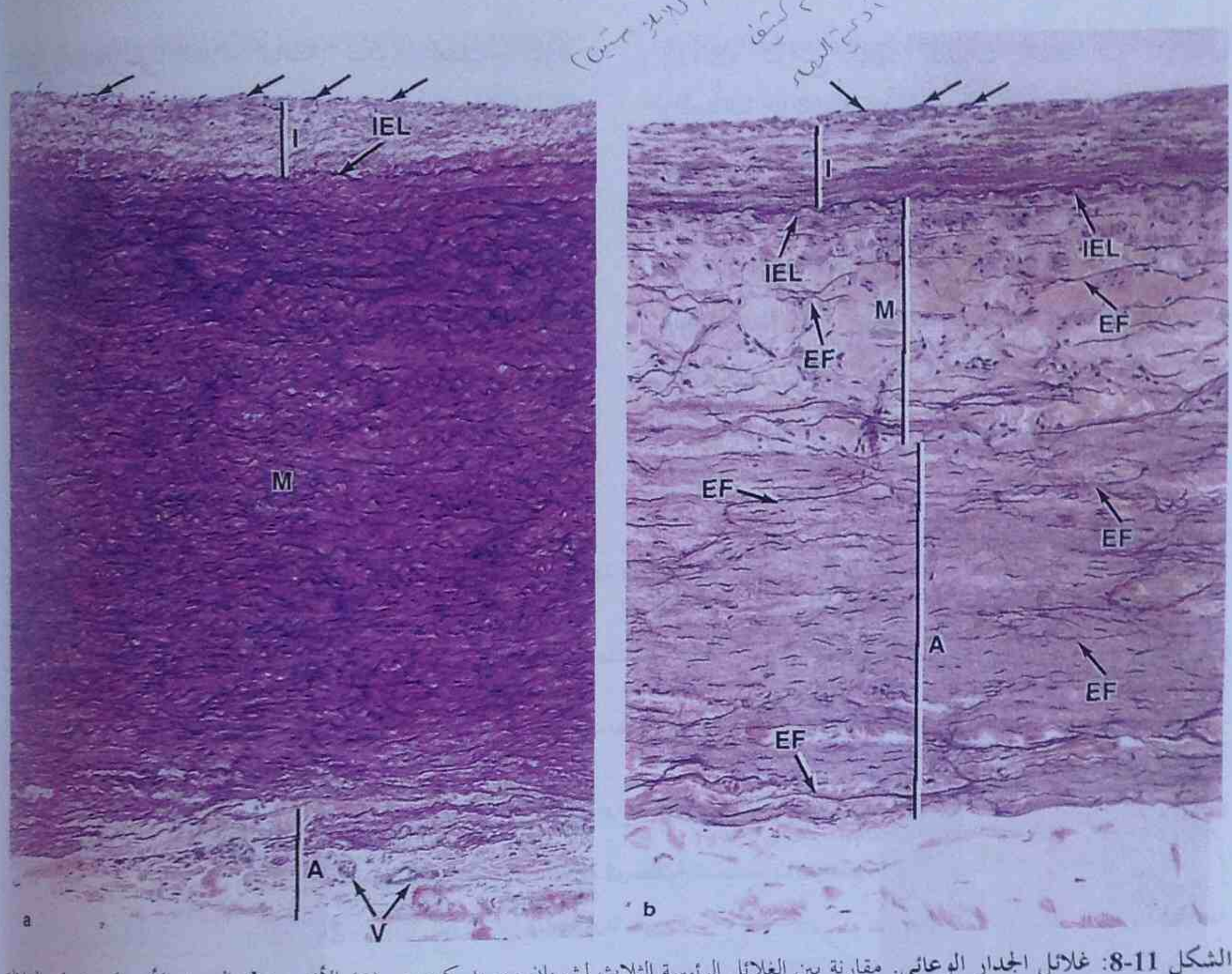
- **الغلالة الباطنة** Tunica intima تتألف من طبقة واحدة من الخلايا البطانيَّة تستند على طبقة تحت بطانية مكونة من نسيج ضام رخو تحتوي أحياناً على عضلات ملساء. تنفصل الغلالة الباطنة عن الغلالة الوسطانية في الشرايين **بصفيحة مرنة داخلية** Internal elastic lamina تعد

المكون الخارجي للغلالة الباطنة. تتكون الصفيحة المرنة من إيلاستين وتحتوي على ثقوب تسمح بانتشار المواد الغذائية إلى الطبقات العميقة. تبدو الغلالة الباطنة عند الموت متعرجة في الشرائح النسيجية نتيجة لغياب ضغط الدم وتقلصات العضلات الملساء في الأوعية الدموية (الشكل 11-8).

- الغلالة الوسطانية Tunica media مكونة بشكل أساسي من طبقات عضلية ملساء حلزونية منتظمة (الشكل 11-7 و11-8) تتوضع بينها كميات مختلفة من الألياف والصفائح المرنة والألياف الشبكية من الكولاجين نمط III وبروتيوغليكانات وبروتينات سكرية تُنتج جميعها من العضلات الملساء. تحتوي الطبقة الوسطانية للشرايين صفيحة رقيقة تدعى **الصفيحة المرنة الخارجية** External elastic Lamina التـــي تفصل الغلالة الوسطانية عن الغلالة البرانية.



الشكل 11-7: جدران الشرايين والأوردة والشعيرات الدموية. تتكون جدر الشرايين والأوردة من غلالة باطنة ووسطانية وخارجية (برانية) تمثل هذه الطبقات تقريباً شغاف القلب والعضلة القلبية والتامور الحشوي على التوالي. يحتوي الشريان على غلالة وسطانية سميكة نسبياً ولمعة ضيقة. أما الوريد فلمعته أكبر وغلالته البرانية أسمك. تشكل الغلالة الباطنة في الأوردة صمامات، تحتوي الشعيرات الدموية على خلايا بطانية فقط دون طبقة تحت بطانية أو غلائل أخرى.



الشكل 11-8: غلائل الجدار الوعائي. مقارنة بين الغلائل الرئيسة الثلاث لشريان ووريد كبيرين. **(a)** الأبهر و**(b)** الوريد الأجوف. تبطن الغلالة الباطنة (I) بخلايا حرشفية بسيطة بطانية (أسهم)، يوجد أسفل منها طبقة تحت بطانية مكونة من نسيج ضام رخو. تنفصل الغلالة الباطنة عن الغلالة الوسطانية بصفيحة مرنة داخلية (IEL) واضحة. تحتوي الطبقة الوسطانية على صفائح وألياف مرنة (EF) وطبقات متعددة من عضلات ملساء غير واضحة جداً. الغلالة الوسطانية هي أسمك طبقات الشرايين الكبيرة مقارنة بالأوردة وتحتوي على كمية أكبر من الإيلاستين. الغلالة الخارجية البرانية (A) أسمك في الأوردة الكبيرة منها في الشرايين. لاحظ وجود أوعية الوعاء (V) في الغلالة البرانية في الأبهر. تندمج الغلالة البرانية مع ما حولها بنسيج ضام أقل كثافة. تكبير 122، صبغة ملونة للألياف المرنة.

- تتكون **الغلالة البرانية** Tunica adventitia بشكل رئيس من ألياف الكولاجين نمط I وألياف مرنة (الشكل 11-7 و11-8). تتواصل الغلالة البرانية بشكل تدريجي مع النسيج الضام الداعم للعضو الذي تعبر فيه الأوعية الدموية.

أوعية الوعاء Vasa Vasorum **(أوعية الأوعية الدموية** Vessels of vessel) تحتوي الأوعية الدموية الكبيرة على أوعية دموية تقوم بتغذيتها تدعى أوعية الوعاء وتتضمن شرينات وشعيرات دموية ووريدات تتفرع بغزارة في الغلالة البرانية والجزء الخارجي من الغلالة الوسطانية (الشكل 11-9). تؤمن أوعية الوعاء مواد استقلابية للغلالة البرانية والوسطى نظراً لكون طبقات الأوعية الدموية الكبيرة سميكة جداً لتتغذى بانتشار المواد الاستقلابية من الدم الجاري في لمعة الوعاء. يؤمن الدم الجاري في لمعة الوعاء الدموي الأوكسجين والمواد الغذائية لخلايا الغلالة الباطنة. تكثر أوعية الوعاء في الأوردة الكبيرة أكثر من الشرايين نظراً لكون الأوردة تحمل دماً منـــزوع الأوكسجين.

تحتوي الأوعية الدموية الكبيرة على شبكة من ألياف عصبية (ودية) لا نخاعينية **(أعصاب محركة للأوعية الدموية** Vasomotor nerves) يمثل (النورأدرينالين) ناقلها العصبـــي (الشكل 11-9). يسبب النورأدرينالين المتحرر من الألياف العصبية تضيق الأوعية الدموية. نظراً لعدم دخول الألياف العصبية الصادرة في الغلالة الوسطانية للشرايين فإن

الناقل العصبـــي ينتشر لعدة ميكرونات ليؤثر على الخلايا العضلية الملساء. تعمل الارتباطات الفضوية الموجودة بين العضلات الملساء في الغلالة الوسطانية على نشر استجابة الناقل العصبـــي إلى الطبقات الداخلية من الخلايا العضلية الملساء. توجد نهايات عصبية في الغلالة البرانية والوسطانية في الأوردة ولكن كثافة التروية العصبية في الأوردة أقل منها في الشرايين. تتلقى الشرايين في العضلات الهيكلية أليافاً عصبية كولينية موسعة للأوعية الدموية. يتحرر الأستيل الكولين من الأعصاب الموسعة للأوعية الدموية ويحفز الخلايا البطانيَّة على إنتاج أوكسيد الآزوت الذي ينتشر في العضلات الملساء للوعاء الدموي وبالتالي ترتخي العضلات الملساء وتتوسع لمعة الوعاء الدموي.

الشكل 11-9: أوعية الوعاء. تحتوي جدران الأوعية الكبيرة كالأبهر في الغلالة البرانية على جملة وعائية صغيرة لتزويد الخلايا المتوضعة بعيداً عن اللمعة بالأوكسجين والمواد الغذائية. تشكل الشرينات (A) والشعيرات الدموية والوريدات (V) أوعية الوعاء. تحتوي الغلالة البرانية في الشرايين الكبيرة على أعصاب ودية (N) صغيرة متناثرة لتنظيم التضيق الوعائي. تكبير 100، صبغة (H&E).

الجملة الوعائية Vasculature

تصنف الجملة الوعائية الكبيرة لأهداف تعليمية إلى ما يلي:

الشرايين المرنة الكبيرة Large Elastic Arteries

تساهم الشرايين الكبيرة المرنة في استقرار جريان الدم. يمثل الشريان الأبهر وفروعه الكبيرة الشرايين المرنة الكبيرة في الجسم. تبدو صفراء اللون في العينات الطازجة نتيجة تراكم الإيلاستين في الغلالة الوسطانية. الغلالة الباطنة أسمك من نظيرتها في الشريان العضلي. على الرغم من وجود الصفيحة المرنة الداخلية إلا أنه يصعب رؤيتها نظراً لتشابهها مع الطبقة التـــي تليها (الشكل 11-8 و11-10). تحتوي الطبقة الوسطانية على ألياف مرنة وسلسلة من الصفائح المرنة المثقبة المنتظمة بشكل مركزي. يزداد عدد الصفائح المرنة مع تقدم العمر (يوجد 40 صفيحة عند حديثي الولادة و70 في البالغين). يوجد بين الصفائح المرنة عضلات ملساء وألياف شبكية وبروتيوغليكانات وبروتينات سكرية. الغلالة البرانية غير متطورة.

تلعب الصفائح المرنة دوراً وظيفياً هاماً في جعل جريان الدم أكثر انتظاماً. تتمدد الصفائح المرنة في الشرايين الكبيرة في أثناء **الانقباض البطينـــي** (Systole) مؤديةً إلى انخفاض الضغط إلى حد ما. في أثناء **الاسترخاء البطينـــي** (Diastole) فإن الضغط البطينـــي ينحدر إلى مستوى منخفض، إلا أن ارتداد الإيلاستين في الشرايين الكبيرة يساعد في المحافظة على الضغط الشريانـــي. ونتيجة لذلك تنخفض لزوجة الدم والضغط الشريانـــي وتصبح أقل قابلية للتغير كلما بعدت المسافة عن القلب.

التطبيق الطبي

التبدلات التنكسية الشريانية

Arterial degenerative alterations

تخضع الشرايين لتغيرات متزايدة وتدريجية من الولادة إلى الموت ومن الصعوبة معرفة نهاية عمليات النمو الطبيعي ومعرفة بداية الضمور (تنكس). يُظهر كل شريان نموذجاً عمرياً خاصاً به.

تتميز آفات التصلب العصيدي Atheroscerotic lesions بظهور ثخانة (سماكة) بؤرية في الغلالة الباطنة وتكاثر في العضلات الملساء وزيادة مكونات النسيج الضام وترسب الكوليسترول في الخلايا العضلية الملساء والبلاعم. عند امتلاء البلاعم بكميات كبيرة من الشحم، يطلق عليها ***خلايا رغوية*** *Foam cells وتشكل شرائط ولويحات شحمية يمكن رؤيتها بالعين المجردة وهي صفة مميزة* ***للتصلب العصيدي***. *قد تمتد هذه التغيرات إلى الجزء الداخلي من الغلالة الوسطانية وتزداد سماكة هذه الآفة وتصبح كبيرة وتشكل سدادة في الوعاء الدموي. تعتبر الشرايين التاجية من أكثر الشرايين إصابةً بالتصلب العصيدي. يعتقد أن السماكة المنتظمة في الغلالة الباطنة ظاهرة طبيعية مع تقدم العمر.*

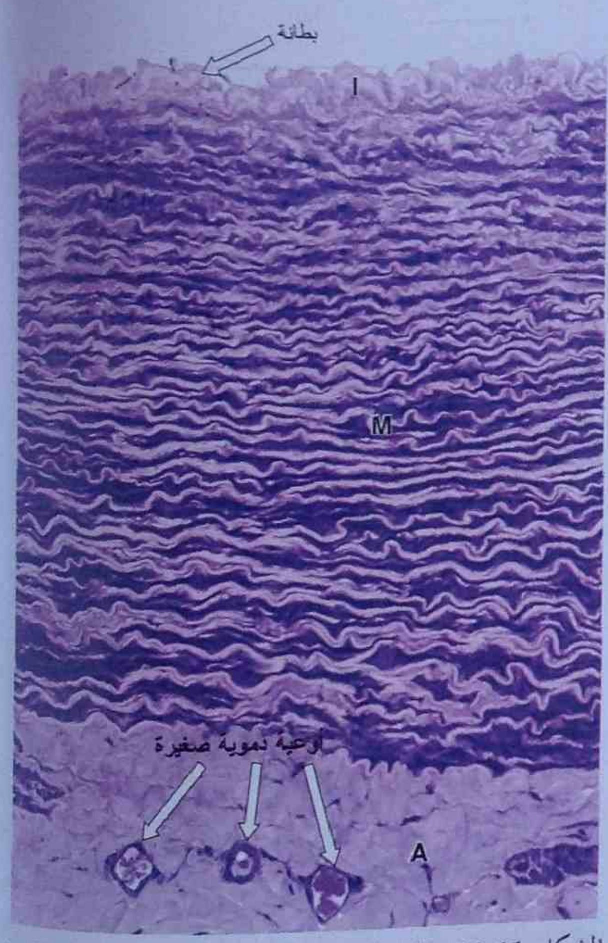
تغذي بعض الشرايين مناطق معينة في أعضاء خاصة، يؤدي إعاقة جريان الدم فيها إلى نخر Necrosis (موت الأنسجة نتيجة عوز الأوكسجين والمواد الاستقلابية). تحدث هذه الاحتشاءات Infarcts في القلب والأوعية الدموية والمخ وأعضاء أخرى. من ناحية أخرى تكثر في بعض المناطق كالجلد تفاغرات شريانية، فحدوث انسداد في أحد هذه الشرايين لا يؤدي إلى نخر نسيجي لأن جريان الدم يكون متواصلاً فيها. عندما تضعف الغلالة الوسطانية في شريان ما نتيجة خلل جنيني أو مرض أو آفة فإن جدار الشريان يتوسع بشكل كبير ويؤدي استمرار توسع الجدار الشرياني إلى تطور حالة مرضية تسمى بأم الدم Aneurysm. ينتج عن تمزق أم الدم عواقب وخيمة قد تسبب الموت.

الشرايين العضلية Muscular Arteries

تعمل الشرايين العضلية على تنظيم جريان الدم إلى الأعضاء عن طريق تقلص واسترخاء العضلات الملساء في الغلالة الوسطانية. تحتوي الغلالة الباطنة على طبقة تحت بطانية رقيقة جداً وصفيحة مرنة داخلية واضحة جداً تشكل الجزء الخارجي من الغلالة الباطنة (الشكل 11-11). تحتوي الغلالة الوسطانية على أكثر من 40 طبقة من العضلات الملساء تختلط مع عدد متباين من الصفائح المرنة (تبعاً لحجم الوعاء الدموي) وألياف شبكية وبروتيوغليكانات. يوجد في الغلالة الوسطانية صفيحة مرنة خارجية تشكل الجزء الخارجي منها ويقتصر وجودها على الشرايين العضلية الكبيرة فقط. تحتوي الغلالة البرانية على نسيج ضام وأوعية لمفاوية ودموية وألياف عصبية ويمكن لهذه البنى أن تخترق الجزء الخارجي من الغلالة الوسطانية.

البنى الحسية الشريانية
Arterial Sensory Structures

الجيوب السباتية Carotid sinuses توسعات صغيرة في الشرايين السباتية الداخلية تحتوي على **مستقبلات الضغط** Baroreceptors تتحسس زيادة ضغط الدم. تسمح الطبقة الوسطانية الرقيقة جداً في الجيوب بالتوسع عندما يرتفع ضغط الدم. تغزر النهايات العصبية الحسية في الغلالة الباطنة



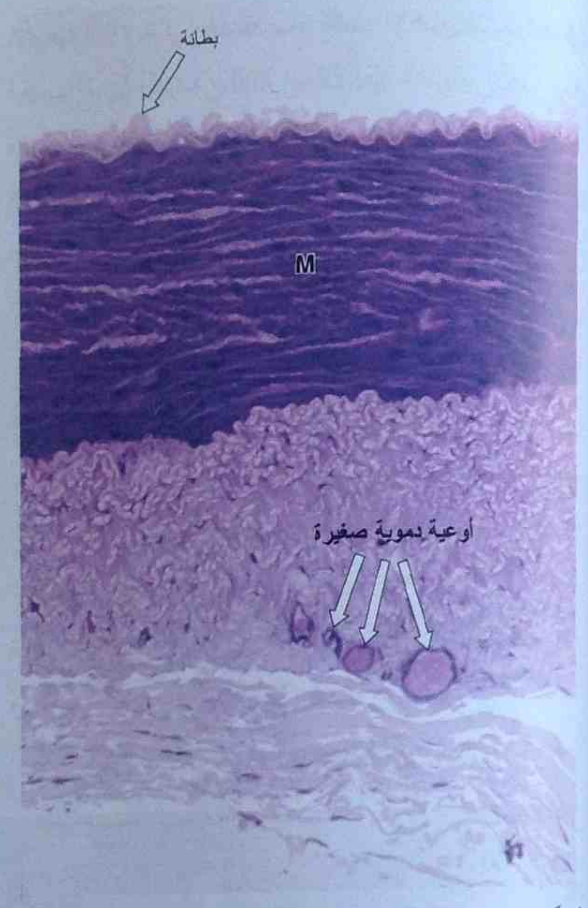
الشكل 11-10: الشريان المرن. تحتوي الشرايين المرنة على كمية كبيرة من المواد المرنة تتوسع في أثناء تقلص القلب. مقطع عرضي في جزء من شريان مرن يبين غلالة وسطانية سميكة (M) مكونة من العديد من الصفائح المرنة المتطورة جداً. يؤدي الضغط العالي للدم الجاري في مثل هذه الشرايين في أثناء طور الانقباض إلى توسع الجدار الشرياني مما يؤدي إلى انخفاض الضغط واستمرار جريان الدم بسرعة في أثناء طور الاسترخاء. تحتوي الغلالة الباطنة في الشريان الأبهر (الفارغ) على طيات. تحتوي الغلالة البرانية (A) على أوعية الوعاء. تكبير 200، صبغة PT.

أشباه الجيوب الدموية تختلط مع الخلايا الكُبَيّة Glomus I (نمط I) تحتوي هذه الخلايا على حويصلات ذات لب كثيف تحتوي الدوبامين والسيروتونين والأدرينالين (الشكل 11-12). تشكل تغصنات ألياف العصب القحفي التاسع مشابك مع الخلايا الكُبَيّة. يتنشط العصب الحسي نتيجة تحرر ناقل عصبي من الخلايا الكُبَيّة استجابة لتغيرات في أشباه الجيوب الدموية كانخفاض O_2 وارتفاع CO_2 أو انخفاض شوارد الهيدروجين. تتوضع **الأجسام الأبهرية** Aortic bodies على القوس الأبهري وهي مشابهة في البنية والوظيفة للأجسام السباتية.

الشريّنات Arterioles

تتفرع الشرايين العضلية بشكل متكرر إلى شرايين أصغر حتى تصل إلى حجم معين تحتوي فيها الطبقة الوسطانية على طبقتين أو ثلاث طبقات عضلية. تعرف الشرايين الأصغر **بالشرينات** Arterioles وتحتوي على طبقة واحدة أو طبقتين من العضلات الملساء وتشير **إلى** بداية **الجملة الوعائية المجهرية (الصغيرة)** Microvasculature في العضو (الشكل 11-13) التي يحدث فيها التبادل بين الدم والسائل الخلالي. يبلغ قطر الشرينات بشكل عام أقل من 0.5 ملم ولمعانها بسماكة جدرانها تقريباً (الشكل 11-2 و11-14). الطبقة تحت البطانية رقيقة جداً والصفائح المرنة غائبة وتتكون الغلالة الوسطانية بشكل عام من طبقة أو طبقتين من الخلايا العضلية الملساء المنتظمة بشكل دائري. الغلالة البرانية رقيقة جداً وغير واضحة في الشرينات والشرايين الصغيرة.

تساهم **التفاغرات الشريانية الوريدية أو التحويلات الشريانية الوريدية** Arteriovenous shunts or anastomoses في تنظيم جريان الدم في بعض الأنسجة والأعضاء من خلال اتصالات مباشرة بين الشرينات والوريدات. تحتوي الشرينات في هذه التحويلات على غلالة برانية سميكة نسبياً تشبه المحفظة وطبقة عضلية ملساء سميكة. التفاغرات الشريانية غنية جداً بالتروية العصبية الودية ونظيرة الودية. تكثر التفاغرات الشريانية الوريدية في العضلات الهيكلية



الشكل 11-11: الشريان العضلي. تنخفض كمية الإيلاستين تدريجياً كلما ابتعدت الشرايين عن القلب وتزداد بالمقابل العضلات الملساء في جدرانها. معظم الشرايين في الجسم هي من نوع (العضلي) يوضح الشكل مقطعاً عرضياً في شريان عضلي (متوسط القطر). تبدو طبقات الخلايا العضلية الملساء أكثر وضوحاً من الصفائح والألياف المرنة المتناثرة فيها. لاحظ أيضاً أوعية الوعاء في الغلالة البرانية. تكبير 200، صبغة PT.

والبرانية من العصب القحفي التاسع (العصب اللساني البلعومي). تُعالج الدفعات العصبية الواردة في الدماغ لتنظيم السيطرة على تضيق الأوعية الدموية والمحافظة على ضغط الدم الطبيعي. تحتوي الأقواس الأبهرية والشرايين الكبيرة الأخرى على مستقبلات ضغط مشابهة لتلك الموجودة في الشرايين السباتية.

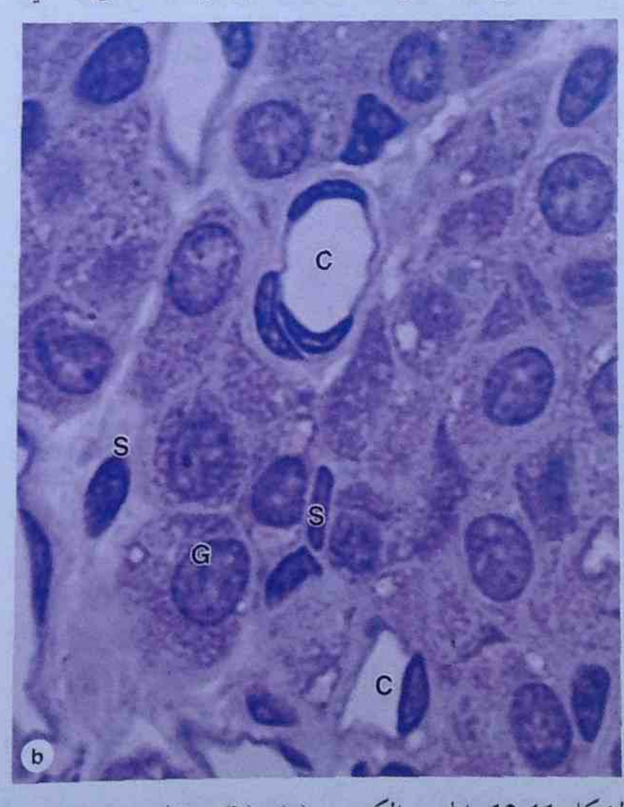
الأجسام السباتية Carotid Bodies بنى صغيرة شبه عقدية (نظيرة عقدية) توجد بالقرب من تفرع الشرايين السباتية الأساسية. تحتوي على **مستقبلات كيميائية** Chemoreceptor حساسة لتراكيز الأوكسجين وثاني أوكسيد الكربون. يوجد في الأجسام السباتية شبكة من

وجلد اليد والقدم. عندما تتقلص الأوعية الدموية في التفاغرات يعبر جميع الدم من خلال شبكة من الشعيرات الدموية وعندما ترتخي يجري الدم مباشرة إلى الوريدات بدلاً من جريانه في الشعيرات الدموية. يختلف قطر لمعة التفاغرات حسب الظروف الوظيفية للعضو. ينظم التغيرات ضغط وجريان وحرارة الدم والمحافظة على الحرارة في المناطق المتأثرة.

الشعيرات الدموية Capillaries

تسمح الشعيرات بتبادل المواد الاستقلابية بين الدم والأنسجة المحيطية. تتكون من طبقة واحدة من خلايا بطانيَّة تلتف على شكل أنبوب. يبلغ القطر الوسطي للشعيرات 7-9 ميكرون وبطول لا يتجاوز 50 ميكروناً. يقدر طول الشعيرات الكلي في جسم الإنسان بـــ 96,000 كيلومتر (60,000 ميل). تشكل الشعيرات أكثر من 90% من إجمالي الأوعية الدموية في الجسم. يبلغ القطر الإجمالي للشعيرات في الجسم تقريباً أكثر من 800 ضعف قطر الشريان الأبهر. يبلغ معدل سرعة جريان الدم في الأبهر 320 مم/ثانية بينما في الشعيرات 0.3 مم/ثانية. تعد الشعيرات المكان المفضل لتبادل الماء والمواد المنحلة والجزيئات الكبيرة بين الدم والأنسجة نظراً لرقة الجدران وبطء جريان الدم فيها.

إن الخلايا البطانيَّة متنوعة وظيفياً تبعاً للوعاء الدموي الذي تبطنه وغالباً ما يطلق على الشعيرات بأوعية التبادل نظراً لانتقال O_2 وCO_2 والمواد الاستقلابية من الدم إلى الأنسجة ومن الأنسجة إلى الدم. ما تزال الآليات المسؤولة عن تبادل المواد بين الدم والأنسجة غير مفهوم تماماً. يعتمد تبادل الجزيئات على نوع الجزيئات وعلى الصفات البنيوية وترتيب الخلايا البطانيَّة في كل شعرية دموية. تنتقل الجزيئات الصغيرة والكارهه والمحبة للماء بشكل فاعل عبر غشاء الخلية



الشكل 11-12: الجسم الكبـــي. (a) و(b): مناطق متخصصة في جدر شرايين معينة تحتوي على خلايا تعمل كمستقبلات كيميائية تزود الدماغ بمعلومات حول طبيعة الدم الكيميائية. الأجسام الكبية هي بنـــى شبه عقدية صغيرة ذات قطر 0.5-5 مم توجد قرب تفرع الشرايين السباتية الأساسية. تحتوي الأجسام الكبية على العديد من الشعيرات الجيبانية الكبيرة مختلطة بعناقيد من خلايا كبية كبيرة (G) لها نوى دائرية وهيولى ممتلئة بحويصلات فيها العديد من النواقل العصبية والتـــي يمكن رؤيتها بوضوح (b). يوجد خلايا مغمدة داعمة (S) ذات نوى متطاولة مرافقة لمجموعات من خلايا كبية. تشكل الخلايا الكبية اتصالات مشبكية مع ألياف تغصنية من العصب البلعومي اللسانـــي. تتحسس الخلايا الكبية ذات المستقبلات الكيميائية تراكيز الهيدروجين والأوكسجين وثانـــي أوكسيد الكربون في الدم وتحرر نواقل عصبية تنشط العصب الحسي لنقل المعلومات إلى الدماغ. (a) تكبير 200 و(b) تكبير 400 وكلاهما ملون بـــ PT.

البطانية في الشعيرات لتنتقل بعد ذلك من خلال الانتشار ضمن هيولى الخلايا البِطانيَّة إلى سطح الخلية المقابل حيث تتحرر إلى الفراغ خارج الخلوي. يستطيع الماء والجزئيات المحبة للماء بقطر أقل من 1.5 نانوميتر ووزن جزيئي أقل من 10 كيلودالتون أن تعبر جدار الوعاء بالانتشار من خلال الموصلات بين الخلوية Intercellular junctions (عبور نظير خلوي). تعد الثقوب في الشعيرات الدموية المثقبة والفراغات بين الخلايا البِطانيَّة في الشعيرات الجيبانية والحويصلات الاحتسائية طرائق أخرى لعبور الجزيئات الكبيرة.

الشكل 11-13: بنية الجملة الوعائية المجهرية. تتشكل الجملة الوعائية المجهرية (الصغيرة) لتلبية الاحتياجات الغذائية لعضو أو أجزاء منه وتتكون من أوعية دموية بقطر أقل من 0.5 مم. تشمل الجملة الوعائية المجهرية الشرينات وتفرعاتها الصغيرة المسماة الشعيرات الشريانية التـي تتوضع فيها طبقة العضلات الملساء بشكل أشرطة تعمل كمصرات (عاصرات) ما قبل شعرية. تدعى الأجزاء القاصية من الشعيرة الشريانية أحياناً قناة إنفاذية (مرورية) خالية من العضلات الملساء. تخلو جدر الشعيرات كلياً من الخلايا العضلية الملساء بشكل كامل وتسمح العاصرات ما قبل الشعرية بعبور الدم إلى السرير الشعري بشكل نبضات لحصول تبادل فعال للمواد الغذائية والفضلات وO_2 وCO_2 عبر جدر الشعيرات. تلتحم الشعيرات الشريانية مع الشعيرات الدموية وتشكل وريدات تالية للشعيرات تمثل آخر أجزاء الجملة الوعائية الدموية المجهرية. يصل الدم إلى الجملة الوعائية المجهرية مملوءاً بالأوكسجين ويخرج منها خالياً من الأوكسجين.

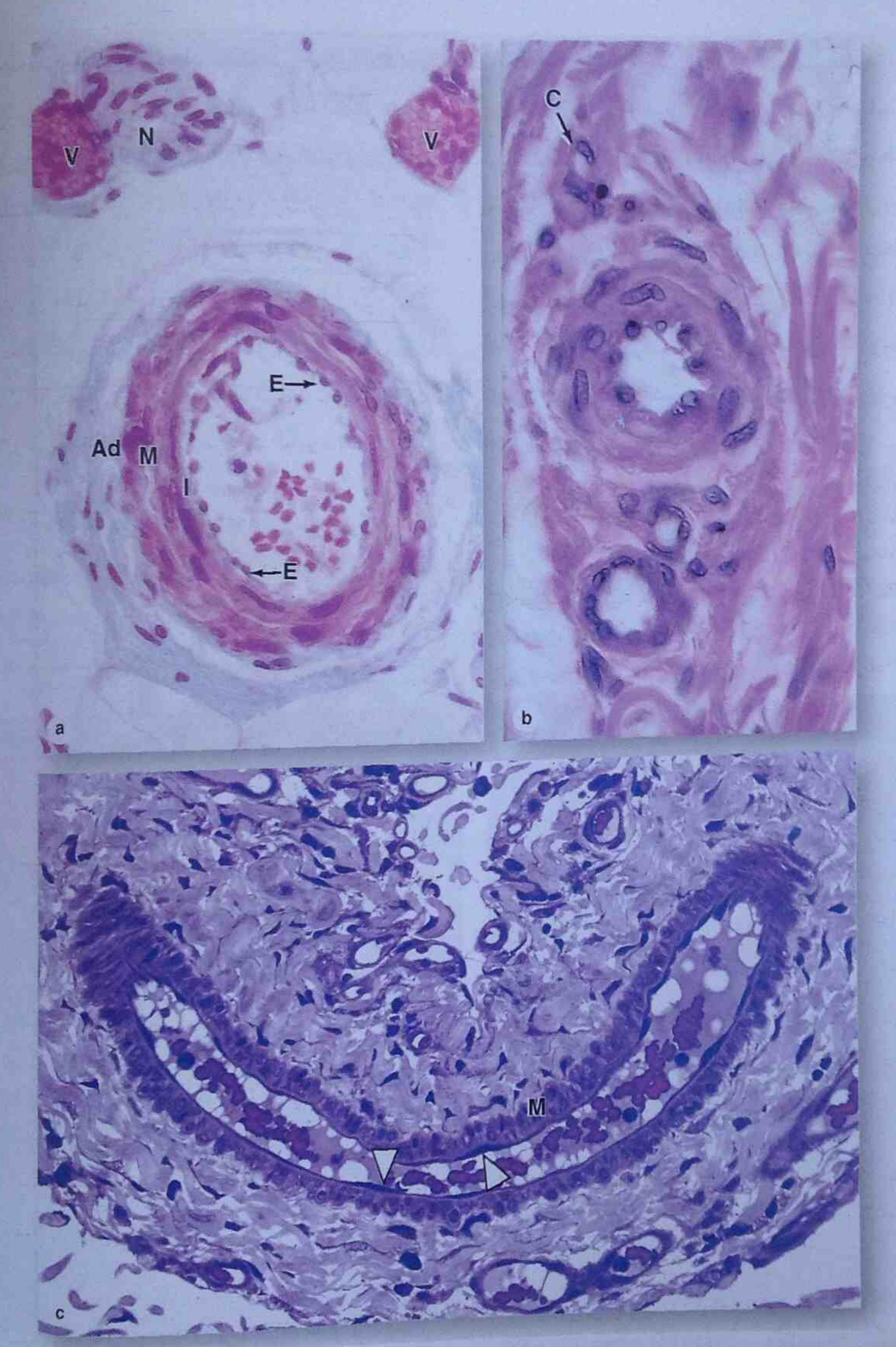
الخلايا البِطانيَّة عموماً هي خلايا مضلعة ومتطاولة موازية لاتجاه جريان الدم (الشكل 11-7). تسبب النواة بروز الخلية في لمعة الشعيرات. تحتوي هيولى الخلايا على جهاز غولجي صغيرة ومتقدرات وجسيمات ريبية حرة والقليل من الشبكة الهيولية الخشنة. توجد بين معظم الخلايا البِطانيَّة اتصالات خلوية من النمط الساد. لهذه الاتصالات أهمية وظيفية كبيرة حيث تمنح الجدران نفوذية مختلفة للجزيئات الكبيرة التـي تلعب دوراً فعالاً في الظروف الطبيعية والمرضية.

التطبيق الطبي

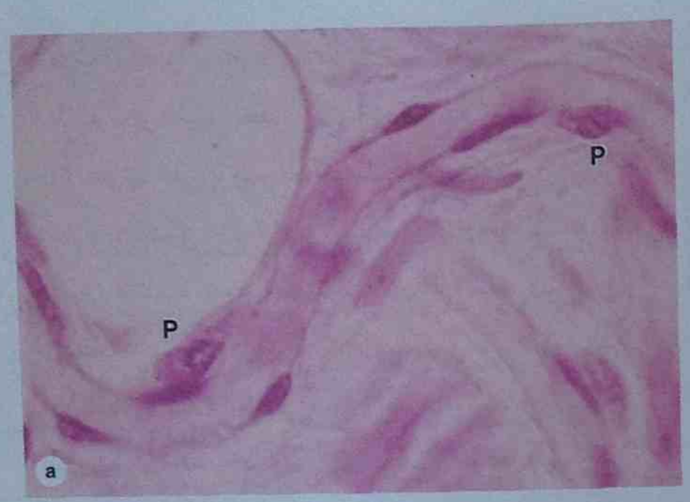
تعد الارتباطات بين الخلايا البِطانيَّة في الوريدات التالية للشعيرات الدموية من أكثر الارتباطات رخاوة (تفككاً) في الجملة الوعائية المجهرية. يحدث في تلك الأماكن فقدان كمية كبيرة من سوائل جهاز الدوران في أثناء الاستجابة الالتهابية مؤدياً إلى تشكل وذمة.

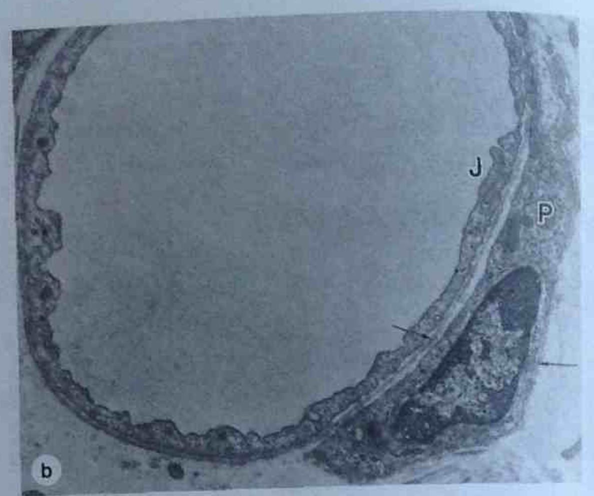
يوجد في مناطق مختلفة على طول الشعيرات والوريدات التالية لها خلايا ذات أصل متوسطي لها استطالات هيولية طويلة تحيط بشكل جزئي بطبقة الخلايا البِطانيَّة تدعى **خلايا حوطية أو حول وعائية** Pericytes. تُحاط الخلايا الحوطية بصفيحة قاعدية قد تتحد مع الصفيحة القاعدية للخلايا البِطانيَّة (الشكل 11-15). يشير وجود شبكة متطورة من الأكتين والميوزين والتربوميوزين في الخلايا الحوطية إلى وظيفتها التقلصية. عند تأذي النسيج، تتكاثر وتتمايز الخلايا الحوطية لتشكل كلاً من الغلالة الوسطانية في الأوعية الدموية الجديدة وخلايا ذات وظائف مختلفة أخرى لإعادة بناء الجملة الوعائية المجهرية ومطرقها خارج الخلوي.

تمتلك الشعيرات الدموية تركيباً بنيوياً مختلفاً يسمح بتبادلات استقلابية مختلفة بين الدم والأنسجة المحيطة. تصنف الشعيرات الدموية إلى ثلاث مجموعات وذلك حسب استمرارية طبقة الخلايا البِطانيَّة والصفيحة الخارجية (الشكل 11-16).

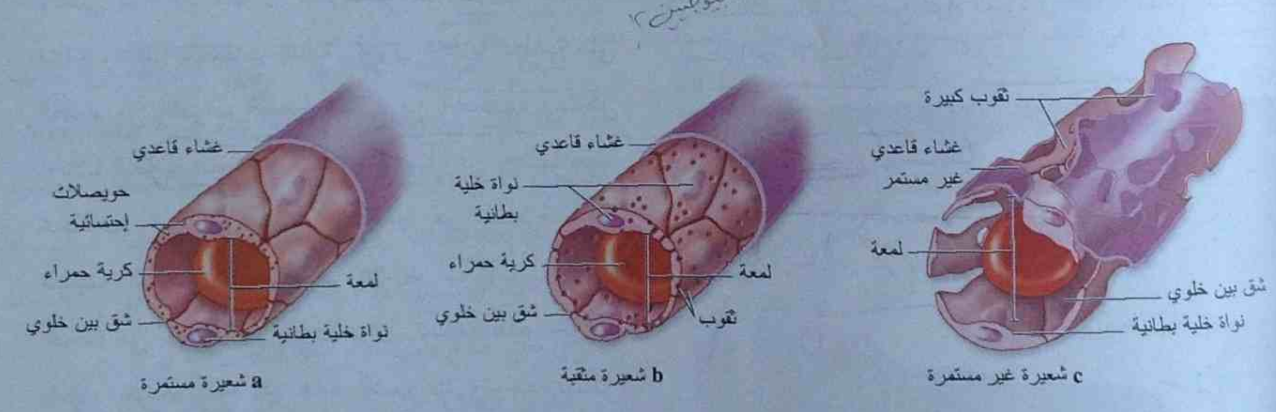


الشكل 11-14: الشرينات. (**a**) الشرينات أوعية دموية صغيرة لها غلالة باطنة (I) مكونة من خلايا بطانية (E) ذات نوى دائرية. تحتوي الغلالة الوسطانية على طبقة أو طبقتين من عضلات ملساء (M) وطبقة رقيقة غير واضحة من غلالة برانية (Ad). تكبير 350، صبغة ثلاثي الكروم لماسون. (**b**) ثلاث شرينات مختلفة الحجم وشعيرية دموية (C). تكبير 400 صبغة (H&E). (**c**) مقطع مائل وطولي في شرين مساريقي كبير، لاحظ خلايا بطانيّة (رؤوس الأسهم) وطبقة أو طبقتين من خلايا عضلية ملساء (M) مقطوعة بشكل عرضي. تستمر الغلالة البرانية تدريجياً مع النسيج الضام المجاور. تكبير 300، صبغة PT.





الشكل **11-15: شعيرات مع خلايا حوطية.** تتكون الشعيرات من خلايا بطانية ملتفة بشكل أنبوب يتم من خلالها التبادل بين الدم والسائل النسيجي. (**a**) يرافق الشعيرات عادة خلايا حول وعائية تقلصية تدعى الخلايا الحوطية (P) ذات وظائف متنوعة. تعود النوى الأكثر تسطحاً إلى الخلايا البطانية، تكبير 400، صبغة (H&E). (**b**) مقطع عرضي بالمجهر الالكترونـــي لشعيرية دموية يبين جدار رقيق مبطن بخلية بطانية مغطاة بصفيحة خارجية (أسهم). تحتوي الخلايا البطانية على العديد من حويصلات العبور الخلوي وتتراكب حواف الخلية وتتصل مع بعضها بعضاً بارتباطات سادة (J). لاحظ خلية حوطية (P) واحدة محاطة بصفيحتها الخارجية. تستطيع الخلايا الحوطية التكاثر وتشكيل خلايا عضلية ملساء عند تحول الشعيرات إلى وريدات أو شرينات بعد حصول أذية أو ترميم. تكبير 13,000.



الشكل **11-16: أنواع الشعيرات.** إن الأوعية المتوضعة بين الشرينات والوريدات، لها ثلاثة أنواع. (**a**) **الشعيرات المستمرة:** أكثر الأنواع شيوعاً وتتصل الخلايا البطانية بارتباطات سادة و التصاقية تعمل على سد الشقوق بين الخلوية وتسمح بأدنـــى درجة من عبور السوائل. تعبر الجزئيات التـــي يتم تبادلها عبر الخلايا البطانية بآلية الانتشار أو العبور الخلوي. (**b**) **الشعيرات المثقبة:** تتصل الخلايا البطانية بارتباطات سادة وتحتوي على ثقوب يتم من خلالها تبادل أكثر للمواد. تكون الصفيحة الخارجية مستمرة في كلا النوعين النافذ والمستمر. توجد الشعيرات المثقبة في الأعضاء التـــي يعتبر فيها التبادل الجزيئي مهماً مع الدم كالغدد الصماء و جدران الأمعاء و الضفيرة المشيمية. (**c**) **شعيرة غير مستمرة:** ذات قطر أكبر من الشعيرات الأخرى والخلايا البطانية غير مستمرة لوجود ثقوب كبيرة بين الخلايا إضافة إلى تقطع جزئي للغشاء القاعدي. توجد في الأعضاء التـــي يتم فيها تبادل الجزئيات الكبيرة و الخلايا بسهولة بين الأنسجة والدم كنقي العظم والكبد والطحال.

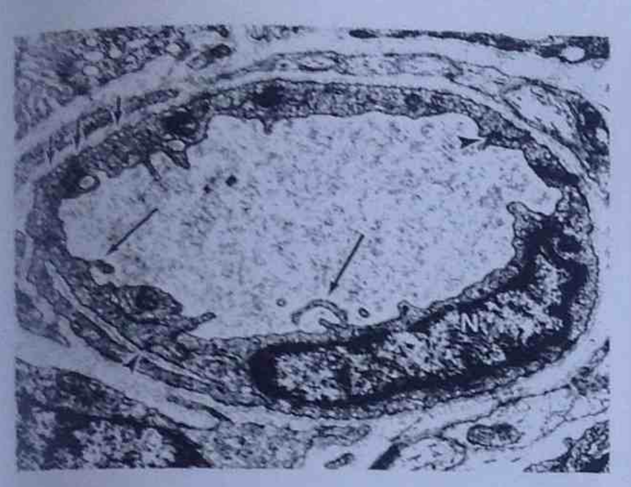
1. الشعيرات المستمرة (المتواصلة) أو الشعيرات المحكمة continuous, or tught, capillary (الشكل 11-17): تسمح هذه الشعيرات بتبادل منتظم للمواد وتتميز باستمرارية الخلايا البطانيَّة في جدرانها. تنتشر بكثرة في النسيج العضلي والضام والعصبـــي والغدد خارجية الإفراز. يوجد العديد من الحويصلات الاحتسائية على كلا سطحي الخلايا البطانيَّة ما عدا النسيج العصبي. تظهر الحويصلات وكأنها مبعثرة في هيولى الخلايا البطانيَّة لأنها مسؤولة عن نقل الجزيئات الكبيرة عبر هيولى الخلية البطانية.

2. الشعيرات المثقبة (النافذية) Fenestrated capillaries تسمـــح هذه الشعيرات بتبادل جزيئي كثيف عبر الخلايا

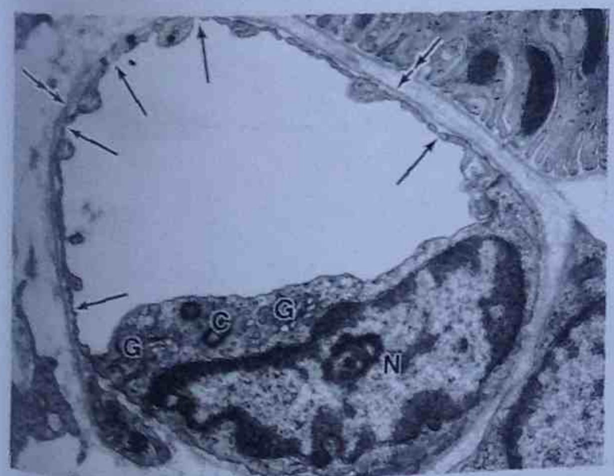
البطانيَّة وتتميز بوجود ثقوب دائرية صغيرة في الخلايا البطانيَّة الحرشفية. يُغطى كل ثقب عادة بحجاب رقيق جداً يحتوي على بروتيوغليكانات هيبارينية دون طبقتي شحوم (الشكل 11-18). الصفيحة القاعدية للشعيرات المثقبة مستمرة مغطيةً الثقوب. يكثر هذا النوع في الأنسجة التي يكثر فيها التبادل السريع للمواد بين الدم والأنسجة كتلك الموجودة في الكلية والأمعاء والضفيرة المشيمية والغدد الصماء. لقد أُثبت تجريبياً أن حقن جزيئات كبيرة في مجرى الدم تستطيع عبور جدار الشعيرات عبر الثقوب ودخولها الفراغات النسيجية.

3. **الشعيرات غير المستمرة أو الشعيرات الجيبانية أو الجيبانات أو أشباه الجيوب** Discontinous or Sinusoidal capillaries يسمح هذا النوع من الشعيرات الدموية بأقصى درجات التبادل للجزيئات الكبيرة بين الأنسجة والدم وتتميز بالصفات التالية: تحتوي الخلايا البطانيَّة على العديد من الثقوب الكبيرة الخالية من الحجب، وتُشكل الخلايا البطانيَّة طبقة غير مستمرة تنفصل عن بعضها بعضاً بمسافات واسعة، والصفيحة القاعدية غير مستمرة، وغير منتظمة الشكل ويبلغ قطرها 30-40 ميكروناً أي أكبر حجماً من بقية الشعيرات الأخرى. تساهم هذه الخواص بإبطاء جريان الدم في هذه الشعيرات وتوجد بشكل أساسي في الكبد والطحال ونقي العظام وبعض الغدد الصماء (الشكل 11-19).

تتفاغر الشعيرات بحرية وتشكل شبكة غنية أو سرير يرتبط مع الشرينات والوريدات الصغيرة (الشكل 11-13). تتفرع الشرينات في البداية إلى أوعية صغيرة تحاط بطبقة عضلية ملساء متناثرة تدعى **الشعيرات الشريانية** Metarterioles تتفرع بدورها إلى شعيرات دموية. تشكل الشعيرات الشريانية غالباً قنوات مميزة تساعد في تنظيم جريان الدم في الشعيرات. ترتبط غزارة الشعيرات الدموية بالنشاط الاستقلابي للأنسجة، فالأنسجة ذات النشاط العالي كالكلية والكبد والقلب والعضلات الهيكلية تغزر فيها

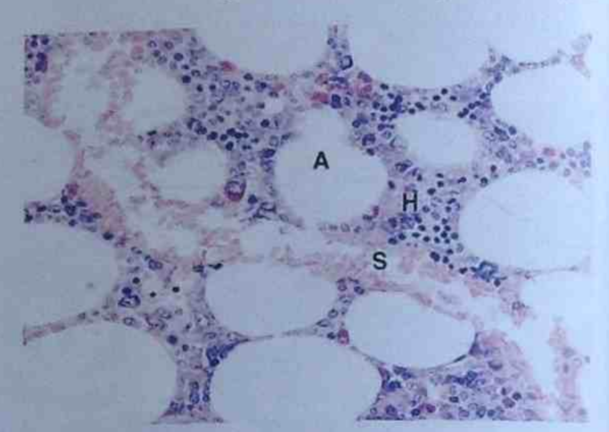


الشكل 11-17: الشعيرات المستمرة. تمارس الشعيرات المستمرة قيوداً أكثر صارمة على الجزيئات العابرة من خلال جدرانها. مقطع عرضي بالمجهر الالكتروني النافذ يوضح شعيرية دموية مستمرة. لاحظ النواة (N) البارزة وارتباط طيات خليتين بطانيتين بوساطة ارتباطات سادة (رؤوس الأسهم). لاحظ وجود العديد من حويصلات العبور الخلوي (أسهم صغيرة) وامتدادات هيولية متناثرة تشير إلى البلعمة (أسهم طويلة) وهي صفة متزامنة مع وجود فجوات وجسيمات حالة. تمر جميع المواد العابرة في الخلايا البطانية للشعيرات المستمرة عبر الانتشار أو العبور الخلوي.



الشكل 11-18: الشعيرات المثقبة. شعيرات متخصصة بأخذ الجزيئات كالهرمونات من الغدد الصماوية أو خروجها في جهاز الترشيح الكلوي. مقطع عرضي بالمجهر الالكتروني النافذ يوضح شعيرة مثقبة في المنطقة حول النبيبية من الكلية. لاحظ وجود العديد من الثقوب النموذجية مسدودة بحجب (أسهم) مع وجود صفيحة خارجية مستمرة على السطح الخارجي للخلية البطانية (أسهم مزدوجة). تحتوي الحجب على بروتيوغليكانات هيبارينية مكثرة ولكن دورها ما زال غير مفهوم تماماً في المستوى الجزيئي. لاحظ وجود جهاز غولجي (G) ونواة (N) ومريكزات (C) في هذه الخلية. تسمح الشعيرات المثقبة بتبادل حر للجزيئات أكثر من الشعيرات المستمرة ويكثر وجودها في جدار الأمعاء وفي الكلية والغدد الصماء. تكبير 10,000.

الشعيرات الدموية بعكس الأنسجة ذات النشاط الاستقلابـــي المنخفض كالعضلات الملساء والنسيج الضام الكثيف حيث تقل فيها الشعيرات الدموية.



الشكل **11-19: أشباه الجيوب**. تمتلك قطراً أكبر من معظم الشعيرات الدموية الأخرى وهي متخصصة ليس فقط في أقصى درجات التبادل الجزيئي بين الدم والأنسجة المحيطية ولكن أيضاً في سهولة حركة خلايا الدم عبر البطانة. يوضح هذا الشكل شعيرات جيبانية (S) في نقي العظم محاطة بنسيج يحتوي على خلايا شحمية (A) وكتل من خلايا مكونة للدم. تكون الخلايا البطانية رقيقة جداً وذات نوى غير واضحة مقارنة مع الشعيرات الأصغر. تتميز هذه الشعيرات بوجود ثقوب كبيرة في الخلايا البطانية وعدم تواصل كبير بين الخلايا وتقطع في الصفيحة القاعدية. تكبير 200، صبغة (H&E).

الوريدات Venules

تحدث عملية تحول الشعيرات الدموية إلى وريدات بشكل تدريجي. تشبه الوريدات التالية للشعيرات الدموية Postcapillary Venules بنيوياً الشعيرات مع وجود خلايا حوطية وبقطر يتروح 15 إلى 20 ميكروناً. تشارك الوريدات في عمليات التبادل بين الدم والأنسجة وتعد الأماكن الرئيسة لعبور خلايا الدم البيضاء من مجرى الدم إلى الأماكن الالتهابية أو الأنسجة المتضررة. تتجمع الوريدات مع بعضها وتشكل **وريدات جامعة** Collecting venules تحتوي على خلايا تقلصية أكثر عدداً. تصبح الوريدات محاطة بغلالة وسطانية واضحة كلما زاد حجمها وعند وجود طبقتين أو ثلاث طبقات عضلية فإنها تدعى **وريدات عضلية** Muscular venules. تمتلك جميع الوريدات صفة مميزة تتمثل بكبر قطر لمعتها مقارنة مع رقة جدرانها (الشكل 11-20).

الأوردة Veins

يدخل الدم إلى الأوردة بضغط منخفض للغاية ويتحرك باتجاه القلب بسبب تقلصات الغلالة الوسطانية والضغوط الخارجية للعضلات والأعضاء الأخرى. تبرز من الغلالة الباطنة صمامات تعيق الجريان التراجعي للدم. معظم الأوردة في الجسم هي أوردة صغيرة ومتوسطة بقطر أقل من 1سم (الشكل 11-21). تتوضع الأوردة بالتوازي مع الشرايين العضلية الموافقة. تمتلك الغلالة الباطنة للأوردة الصغيرة والمتوسطة طبقة تحت بطانية رقيقة وغلالة وسطانية مكونة من حزم صغيرة من العضلات الملساء تختلط بألياف شبكية وشبكة دقيقة من ألياف مرنة وغلالة برانية كولاجينية متطورة جداً.

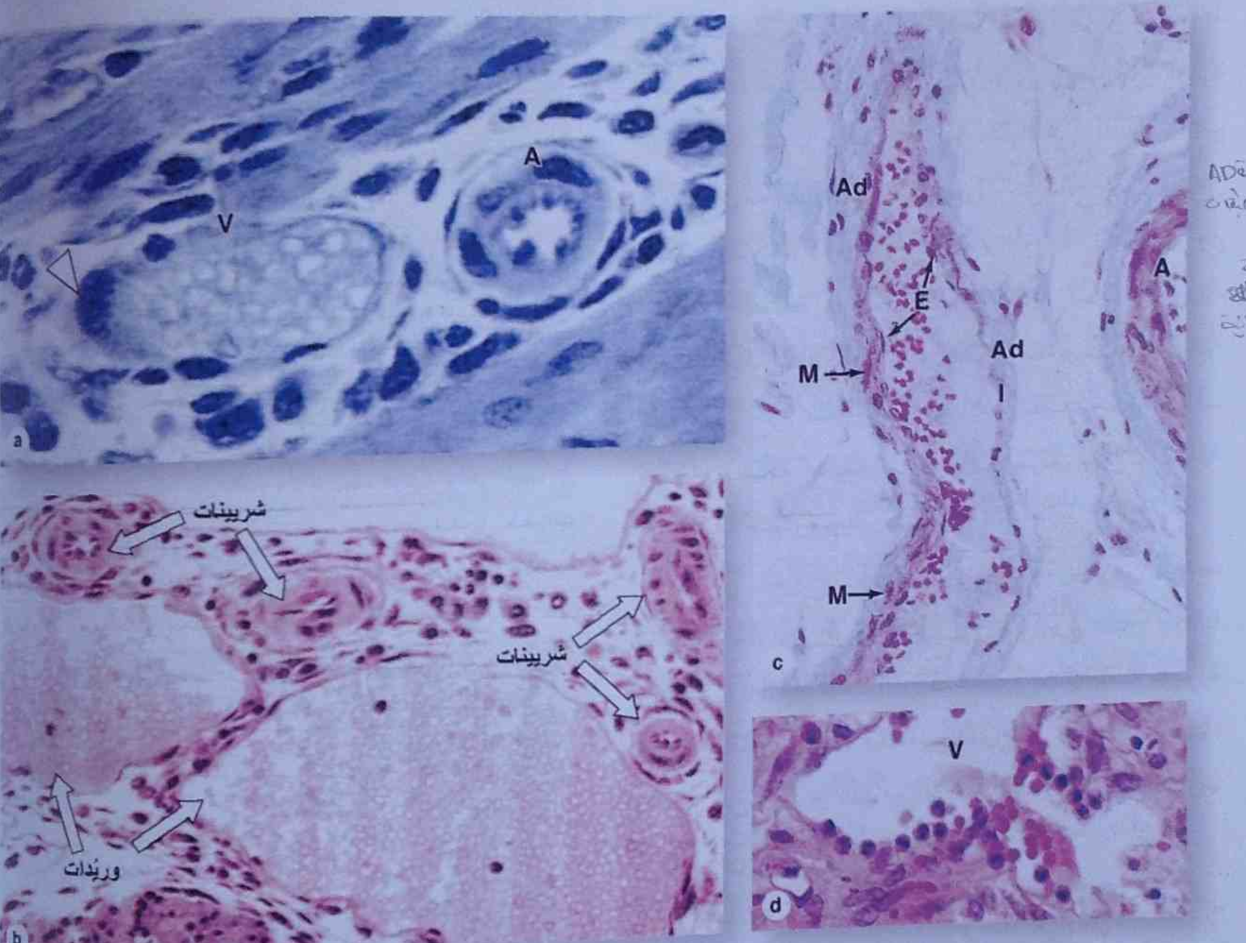
تشكل الفروع الوريدية الكبيرة القريبة من القلب والمرافقة للشرايين المرنة الكبيرة **أوردة كبيرة** Large viens (الشكل 11-18). تمتلك الأوردة الكبيرة غلالة باطنة متطورة جداً وغلالة وسطانية رقيقة فيها القليل من العضلات الملساء والكثير من النسيج الضام. الغلالة البرانية أسمك وغالباً ما تحتوي على حزم طويلة من العضلات الملساء.

تحتوي الغلالة الباطنة والوسطانية ألياف مرنة وتخلو من الصفائح المرنة المشاهدة في الشرايين. تحتوي معظم الأوردة على صمامات، تكون واضحة جداً في الأوردة الكبيرة. تتكون الصمامات من طيتين شبه هلاليتين من الغلالة الباطنة تبرز داخل لمعة الأوردة (الشكل 11-21 و1-22). تتكون الطية من نسيج ضام غنـــي بالألياف المرنة مبطن من كلا الجانبين بخلايا بطانيَّة. تكثر الصمامات بشكل خاص في أوردة الأطراف إذ تدفع الدم الوريدي باتجاه القلب.

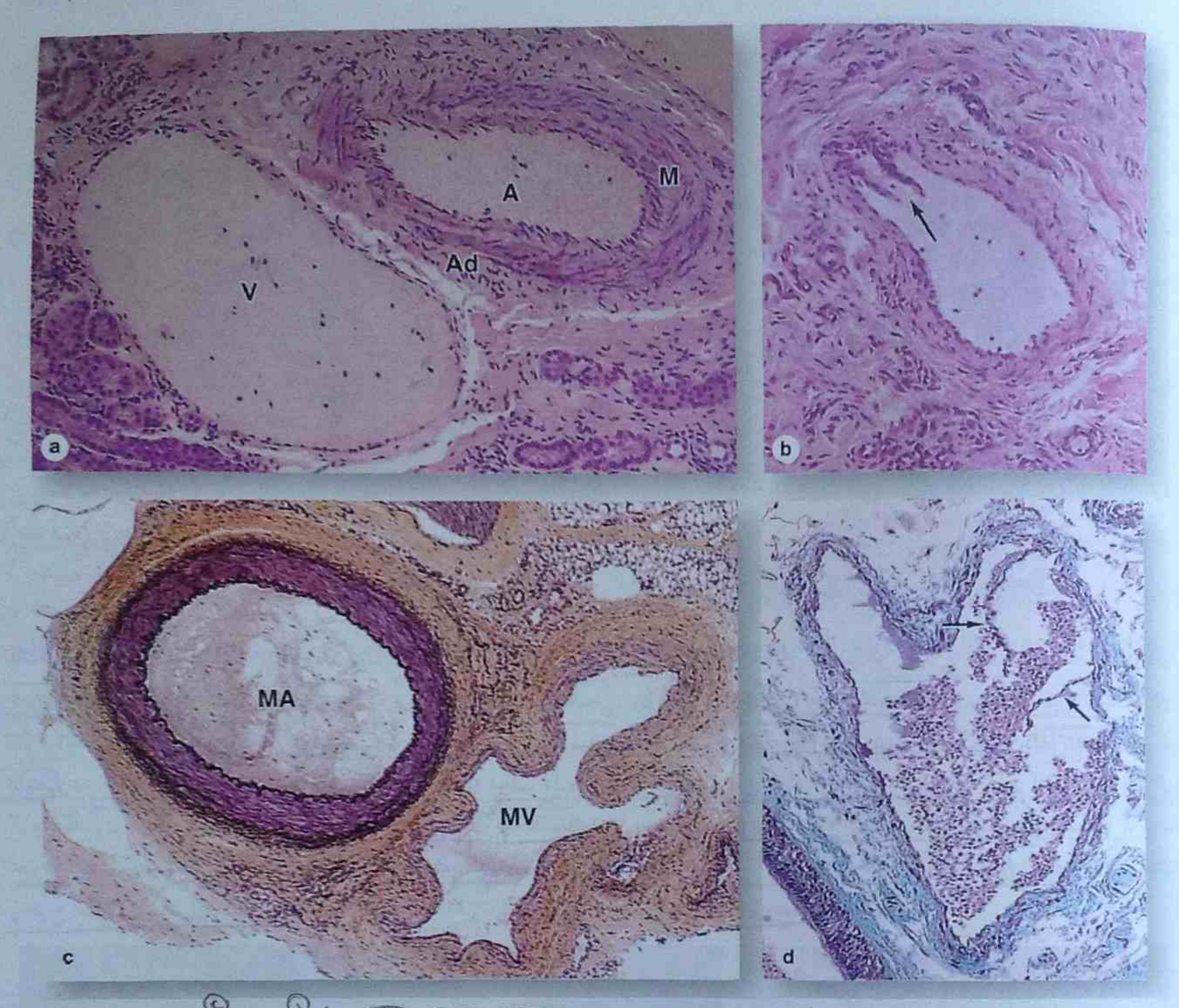
الجهاز الوعائي اللمفاوي
Lymphatic vascular System

يمتلك جسم الإنسان إضافة إلى الأوعية الدموية شبكة من قنوات رقيقة الجدران مبطنة بخلايا بطانيَّة تقوم بجمع

السائل من الفراغات النسيجية وتعيدها إلى الدم. يدعى هذا السائل **باللمف** Lymph الذي يسير باتجاه واحد نحو القلب مقارنة مع الدم الذي يجري بالاتجاهين. تنشأ الشعيرات اللمفاوية في الأنسجة المختلفة كأوعية رقيقة مسدودة النهاية تتكون من طبقة واحدة من خلايا بِطانيَّة وصفيحة قاعدية غير كاملة. تبقى الأوعية اللمفاوية مفتوحة بحزم من خيوط تثبيت مكونة منحزم ألياف مرنة والتـي تربط الأوعية بشكل وثيق مع النسيج الضام المحيطي (الشكل 11-23).

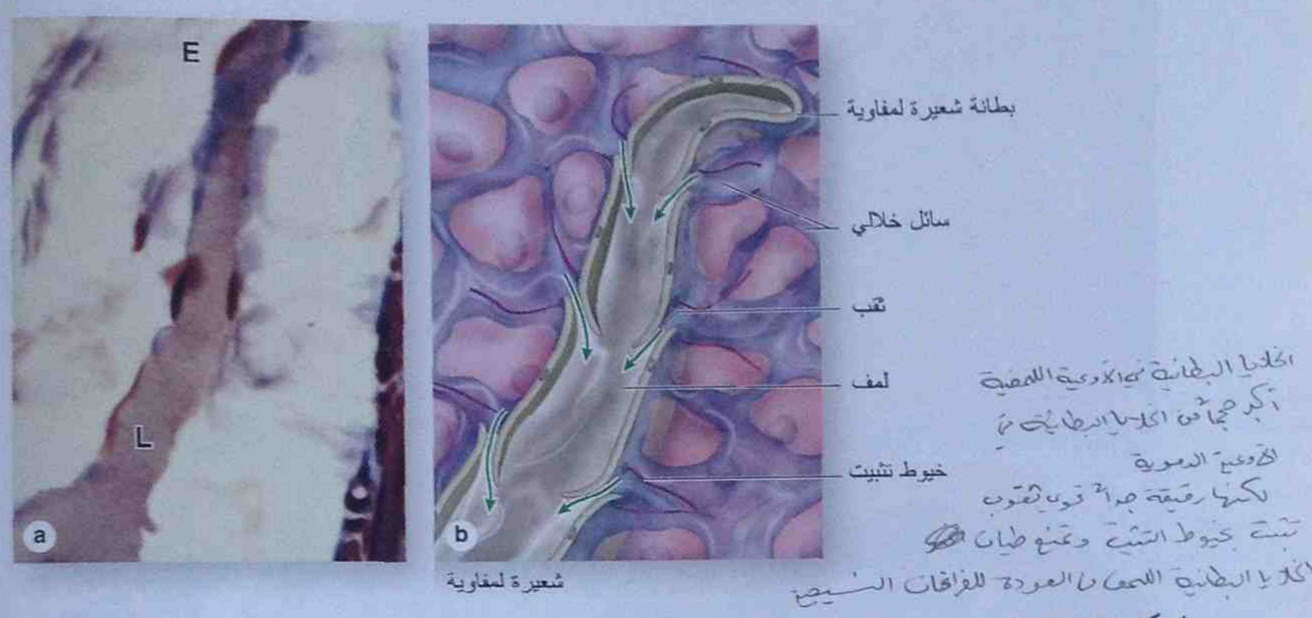


الشكل 11-20: الوريدات. تتوضع بين الشعيرات والأوردة وهي سلسلة من الأوعية الأكبر حجماً والأكثر تنظيماً. **(a)** تشبه الوريدات التالية **للشعيرات الدموية** الشعيرات الكبيرة، تحتوي بطانة ومُحاطة أحياناً بخلايا حوطية (رؤوس الأسهم). تكبير 400، صبغة (BT التولودين الأزرق). **(b) وريدات جامعة** قطرها أكبر من الشرينات وجدرانها أرق. تتألف من بطانة والعديد من الخلايا الحوطية أو الخلايا العضلية الملساء. تكبير 200، صبغة (H&E). **(c) وريدات عضلية** لمعتها وقطرها أكبر من الشرينات المحاورة. غلالتها الوسطانية واضحة وتحتوي ثلاث طبقات من العضلات الملساء (M) في بعض المناطق. الغلالة الباطنة رقيقة جداً (I) مبطنة بخلايا بطانية (E)، الغلالة البرانية مميزة وواضحة (Ad). يوجد في المقطع جزء من شرين (A) للمقارنة. الوريدات هي أماكن في الجملة الوعائية يحدث فيها ارتشاح لخلايا الدم البيضاء من الدم لتصبح خلايا وظيفية في الفراغ الخلالي في الأنسجة المحيطية عند حدوث التهاب أو عدوى. يؤدي ذلك إلى تفكك الاتصالات بين الخلايا البطانية وظهور مستقبلات بروتينية جديدة على السطح اللمعي لهذه الخلايا. ترتبط المستقبلات بالبروتينات السطحية للكريات البيضاء العابرة مما يؤدي إلى التصاق الكريات البيضاء بالخلايا البطانية بآلية يطلق عليها التهامش Margination. يتبع هذا الالتصاق هجرة سريعة للكريات البيضاء من الوريدات من بين الخلايا البطانية. تكبير 200، صبغة ثلاثي كروم لماسون. **(d)** وُرَيْد (V) في أمعاء دقيقة ملتهبة يبين العديد من الكريات البيضاء الملتصقة بالخلايا البطانية والمهاجرة عبر البطانة. تكبير 200، صبغة (H&E).

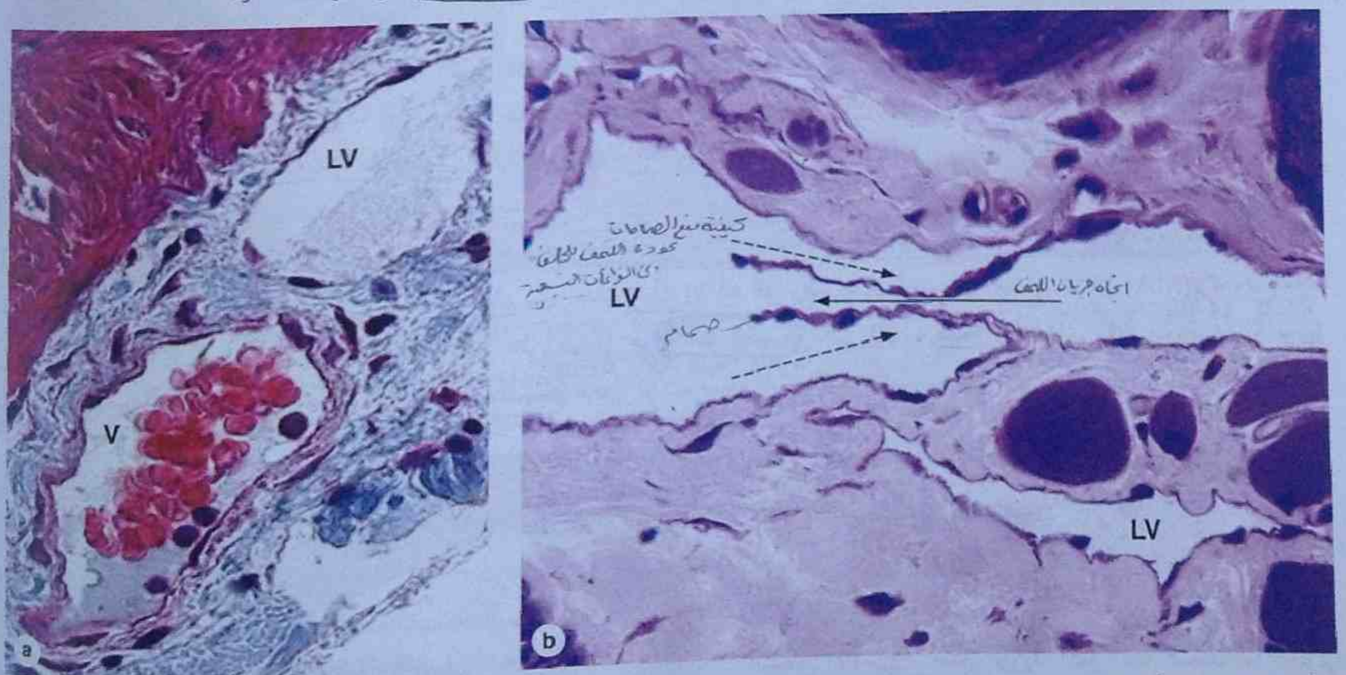


الشكل 21-11: الأوردة. تسير الأوردة بجانب الشرايين وتصنف إلى أوردة صغيرة ومتوسطة وكبيرة تبعاً لحجمها وتطور غلائلها. **(a)** صورة مجهرية توضح وريداً صغيراً (V) ذا لمعة كبيرة نسبياً مقارنة مع شريان عضلي صغير (A) وغلالة وسطى (M) وغلالة برانية سميكة (Ad). جدران الوريد الصغير رقيقة جداً وتحتوي طبقتين أو ثلاث طبقات من العضلات الملساء. تكبير 200، صبغة (H&E). **(b)** صورة مجهرية في منطقة التحام وريدين صغيرين تبين وجود صمامات (أسهم). الصمامات هي طيات من الغلالة الباطنة تبرز في اللمعة وتعمل على منع عودة الدم. تكبير 200، صبغة (H&E). **(c)** صورة مجهرية لوريد متوسط (MV) ذي جدار سميك إلا أنه أقل وضوحاً من الشريان العضلي المرافق (MA). تكون الغلالة الوسطانية والبرانية أكثر تطوراً وغالباً ما يحتوي الجدار على طيات حول لمعته الكبيرة. تكبير 100، صبغة (H&E). **(d)** صورة مجهرية لوريد متوسط يحتوي على الدم وتظهر طيات دسامية واضحة (أسهم). تكبير 200، صبغة ثلاثي كروم لماسون.

الشكل 22-11: جدار وريد كبير فيه صمامات. تحتوي الأوردة الكبيرة على غلالة وسطانية عضلية رقيقة جداً (TM) وغلالة برانية (TA) مكونة من نسيج ضام كثيف غير منتظم. يحتوي الجدار على طيات واضحة هنا تبرز من الغلالة الباطنة إلى اللمعة كصمامات (V) مكونة من نسيج ضام تحت بطاني وخلايا بطانية على كلا الجانبين. تكبير 100، صبغة PT.



الشكل 11-23: الشعيرات اللمفاوية. تعمل الشعيرات اللمفاوية على تصريف السائل الخلالي الناجم عن خروج البلازما من الجملة الوعائية المجهرية بالضغط الهيدروستاتي وعدم عودتها إلى الدم بالضغط التناضحي. (**a**) صورة مجهرية لشعيرية لمفاوية مملوءة بسائل يدعى اللمف (L). الأوعية اللمفاوية هي أوعية ذات نهايات مسدودة (عمياء) لها جدار مبطن بخلايا بطانية رقيقة جداً (E) وذات أقطار مختلفة (10-50 ميكرون). اللمف: هو سائل غني جداً بالبروتينات والمواد الأخرى وغالباً ما يتلون بشكل أفضل من المادة الأساسية المحيطة به. تكبير 200، صبغة ثلاثي كروم لماسون. (**b**) رسم تخطيطي يوضح تفاصيل بنية الأوعية اللمفاوية بما فيها الفتحات بين الخلايا البطانية. تثبيت الثقوب في مكانها بوساطة خيوط تثبيت تحتوي على الإيلاستين وتغطى بوريقات بطانية. يدخل السائل الخلالي بشكل أساسي عبر هذه الثقوب وتمنع طيات الخلايا البطانية رجوع اللمف إلى الفراغات النسيجية. عادة ما تكون الخلايا البطانية في الأوعية اللمفاوية أكبر حجماً من الأوعية الدموية.



الشكل 11-24: الأوعية اللمفاوية والصمامات. تتشكل الأوعية اللمفاوية نتيجة التحام الشعيرات اللمفاوية ولكن جدرانها تبقى رقيقة نسبياً. (**a**) مقطع عرضي وعاء لمفاوي (LV) بجانب وريد (V) يتميز بسماكة جدرانه. لا تحتوي الأوعية اللمفاوية على كريات دم حمراء وهذه صفة مميزة أخرى لها مقارنة مع الوريدات. تكبير 200، صبغة ثلاثي كروم لماسون. (**b**) وعاء لمفاوي (LV) قُطع بشكل طولي في عضلة يظهر صماماً ينظم جريان اللمف باتجاه محدد. يشير السهم المصمت إلى اتجاه جريان اللمف بينما تشير الأسهم المنقطة إلى كيفية منع الصمامات عودة اللمف. أما الوعاء اللمفاوي السفلي (LV) فهو شعيرة لمفاوية جدارها مكون من خلايا بطانية. تكبير 200، صبغة PT.

تتجمع الأوعية اللمفية الرقيقة تدريجياً بأوعية لمفاوية أكبر، يعترض مسيرها عقد لمفاوية سوف يتم دراسة صفاتها الشكلية والوظيفية في الفصل 14. يوجد الجهاز الوعائي اللمفاوي في معظم الأعضاء ما عدا نقي العظام والجهاز العصبي.

تشبه الأوعية اللمفاوية الكبيرة بنية الأوردة باستثناء كون جدرانها رقيقة وغياب الانفصال الواضح بين غلائها واحتوائها على العديد من الصمامات الداخلية (الشكل 24-11). تبدو الأوعية اللمفاوية متسعة وتأخذ شكل عقيدي أو سبحي (beaded) بين الصمامات كالأوردة، تلعب القوى الخارجية (تقلصات العضلات الهيكلية المحيطة بالأوعية اللمفاوية) دوراً مساعداً في جريان اللمف. يعود جريان اللمف باتجاه واحد إلى وجود العديد من الصمامات في الأوعية اللمفاوية. تساهم تقلصات العضلات الملساء في دفع اللمف إلى الأمام باتجاه القلب.

تنتهي الأوعية اللمفاوية بجذعين أو قناتين كبيرتين هما **القناة الصدرية** Thoracic duct **والقناة اللمفاوية اليمنى** Right lymphatic duct والتي تفرغ محتوياتها على التوالي في منطقة اتصال الوريد الوداجي الباطني الأيسر مع الوريد تحت الترقوة الأيسر وفي ملتقى الوريد تحت الترقوة الأيمن والوريد الوداجي الباطني الأيمن. تشبه البنية النسيجية للقناة الصدرية والقناة اللمفاوية اليمنى البنية النسيجية للوريد الكبير إلا أن الغلالة الوسطانية تكون مدعومة بعضلات ملساء تتوضع بكثرة بشكل طولاني ودائري وتغلب فيها الألياف الطولانية. الغلالة البرانية نسبياً غير متطورة وتتضمن شبكة عصبية وأوعية الوعاء.

بالإضافة إلى إعادة السائل النسيجي كلمف إلى الدم تعمل أوعية الجهاز اللمفاوي كموزع رئيس للخلايا اللمفاوية والأضداد والعوامل المناعية الأخرى التي التقطت من العقد اللمفاوية والأنسجة اللمفاوية الأخرى.

تركيب البلازما
خلايا الدم
الكريات الحمراء
الكريات البيض
الصفيحات الدموية

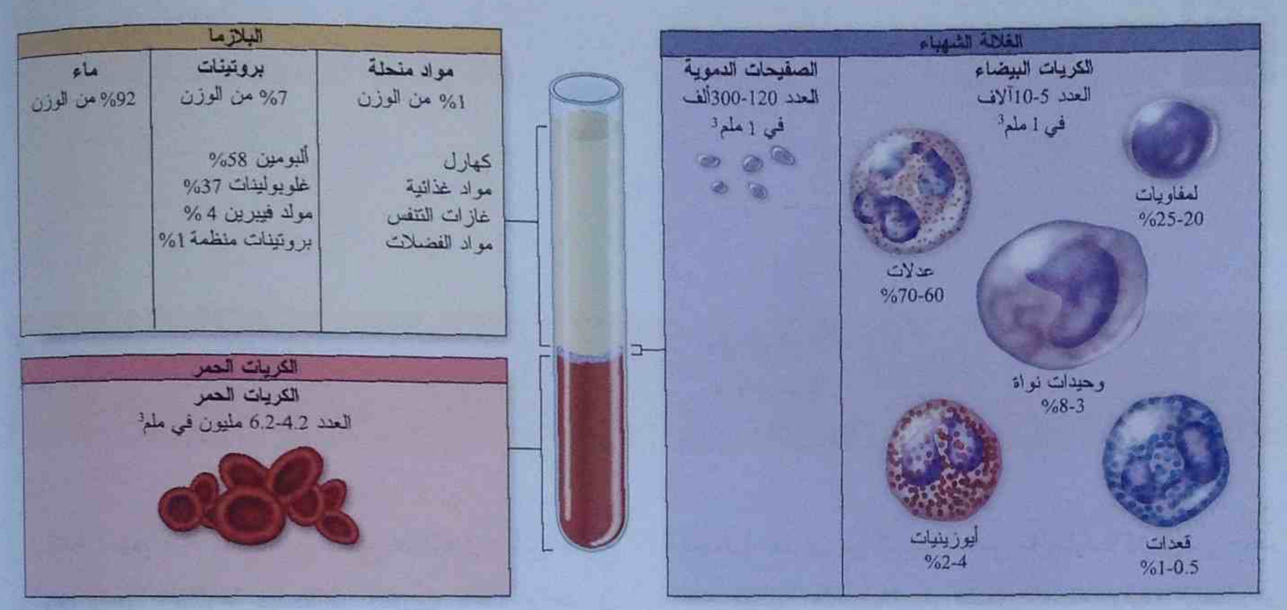
الدم نسيج ضام متخصص تسبح خلاياه في سائل خارج خلوي يدعى **البلازما** Plasma، ويجري باتجاه واحد في جهاز دوران مغلق نتيجة تقلصات القلب النظمية. يبلغ متوسط حجم الدم في الإنسان البالغ 5 ليتر. تشكل **كريات الدم الحمراء** Erythrocytes (خلايا الدم الحمراء Red blood cells) و**الكريات البيضاء** Leukocytes (خلايا الدم البيضاء White blood cells) و**الصفيحات الدموية** Platelets في جهاز الدوران ما يدعى **بعناصر الدم المتشكلة** Blood Formed Elements.

تتفاعل بروتينات بلازما الدم وتشكل خثرة في أنبوب الاختبار أو في المطرق خارج الخلايا المحيط بالأوعية الدموية عند خروج الدم من جهاز الدوران. تحتوي الخثرة على عناصر الدم المتشكلة وسائل أصفر شفاف يدعى **المصل** Serum. يحتوي المصل على عوامل نمو وبروتينات أخرى محررة من الصفيحات الدموية تختلف خواصها البيولوجية كثيراً عن تلك الموجودة في البلازما.

يُفصل الدم المضاف إليه مضادات التخثر كالهيبارين والسيترات بالتثفيل (التنبيذ) إلى عدة طبقات تعكس عدم تجانسه (الشكل 12-1). تشكل الكريات الحمراء الطبقة السفلى ويقدر حجمها الطبيعي بنحو 45% من إجمالي حجم الدم في الأشخاص البالغين السليمين وتسمى **الهيماتوكريت** Hematocrit. يشكل السائل المصفر الشفاف ذو اللزوجة الخفيفة في النصف العلوي من أنبوب التثفيل ما يقارب 55% من حجم الدم ويطلق عليه البلازما. تشكل الطبقة الرقيقة البيضاء أو الرمادية الموجودة بين البلازما والهيماتوكريت 1% من حجم الدم وتتكون من كريات بيضاء وصفيحات وكلاهما أقل كثافة من الكريات الحمراء.

الدم عربة موزعة تنقل O_2 (الشكل 12-2)، وCO_2 ومواد استقلابية وهرمونات ومواد أخرى إلى الخلايا في جميع أرجاء الجسم. يتحد O_2 مع الهيموغلوبين في الكريات الحمر أما CO_2 فهو يُنقل كثانـــي أوكسيد الكربون أو كـــ HCO_3^- إضافة إلى ارتباطه بالهيموغلوبين. يقوم الدم بنقل المواد الغذائية من أماكن امتصاصها أو تصنيعها في أنبوب الهضم وتوزيعها إلى أنسجة الجسم ونقل الفضلات الاستقلابية من الدم إلى الأعضاء الإفراغية. بما أن الدم يقوم بتوزيع الهرمونات في الجسم فهو يسمح بتبادل الرسائل الكيميائية بين الأعضاء البعيدة من أجل إنجاز الوظائف الخلوية الطبيعية. يشارك الدم أيضاً في تنظيم درجة حرارة الجسم والتوازن الحمضي القلوي والتوازن التناضحي.

تمتلك الكريات البيضاء وظائف متنوعة وتعد إحدى الدفاعات الأساسية ضد العدوى. الكريات البيضاء عموماً خلايا كروية غير نشيطة بشكلها المعلق في الدم الجاري وتصبح نشيطة عندما تهاجر عبر جدران الوريدات والشعيرات الدموية إلى المناطق الالتهابية لإظهار مقدرتها الدفاعية.



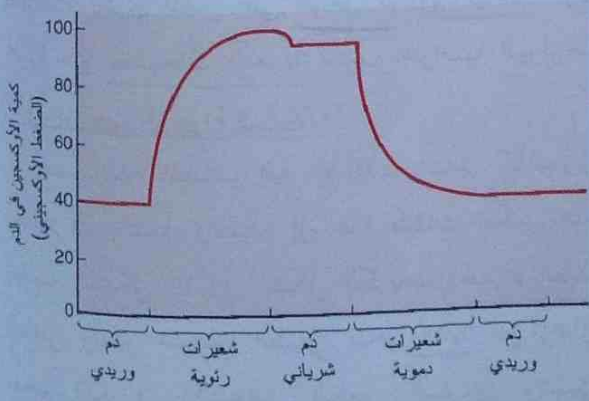
الشكل 12-1: تركيب الدم. يحتوي أنبوب الدم بعد التثفيل نحو 43% من حجمه كريات حمراء في النصف السفلي من الأنبوب وهي تمثل الهيماتوكريت. يوجد بين الكريات الحمراء المترسبة والسائل البلازمي المعلق طبقة رقيقة من الكريات البيضاء والصفيحات الدموية تدعى الغلالة الشهباء. يبين الشكل أيضاً متوسط تركيز الكريات الحمراء والصفيحات الدموية والكريات البيضاء، إضافة إلى نسبة كل نوع من الكريات البيضاء في الغلالة الشهباء. يمثل الملم المكعب من الدم 1 ميكروليتر (µL).

تركيب البلازما Composition of Plasma

البلازما محلول مائي ذو pH 7.4 يحتوي على مواد ذات أوزان جزيئية منخفضة وعالية تشكل ما يقارب 8-10% من حجم البلازما. تشكل البروتينات البلازمية 7% من المكونات المنحلة. تشكل المواد الغذائية والفضلات النتروجينية والهرمونات والشوارد غير العضوية والتي تدعى إجمالاً الكهارل electrolytes بقية مكونات البلازما. يوجد في جدران الشعيرات الدموية بشكل عام توازن بين المركبات البلازمية ذات الأوزان الجزيئة المنخفضة والسائل الخلالي في الأنسجة. يؤشر محتوى البلازما على محتوى السوائل خارج الخلوية في الأنسجة.

تشمل البروتينات الرئيسة في البلازما مايلي:

- **الألبومين:** أكثر بروتينات البلازما وجوداً ويتشكل في الكبد ويلعب دوراً أساسياً في المحافظة على الضغط التناضحي في الدم.
- **α و β-غلوبولين:** تُصنع في خلايا الكبد وخلايا أخرى. وتتضمن ترانسفيرين وعوامل نقل أخرى وفيبرونكتين وطليعة الثرومبين وعوامل تخثر أخرى وبروتينات شحمية وبروتينات أخرى تدخل الدم من الأنسجة.
- **γ-غلوبين:** غلوبولينات مناعية (أضداد) تفرزها اللمفاويات في العديد من الأماكن.
- **بروتينات المتممة** مجموعة من العوامل المهمة في الالتهاب وتحطيم الميكروبات.
- **الفيبرينوجين** أكبر البروتينات البلازمية (340 KD) يتخلق في الكبد ويتبلمر في أثناء تشكل الخثرة إلى شكل غير منحل كألياف متشابكة تمنع تسرب الدم من الأوعية الدموية الصغيرة.



الشكل 12-2: محتوى الدم من الأوكسجين في أوعية دموية مختلفة. إن محتوى الدم من الأوكسجين (ضغط الأوكسجين) هو الأعلى في الشرايين والشعيرات الرئوية ومنخفض في شعيرات الأنسجة التي يتم فيها عملية التبادل بين الدم والأنسجة.

خلايا الدم Blood Cells

تُدرس عادة خلايا الدم عن طريق تحضير مسحات أو لطخات دموية من خلال نشر قطرة من الدم إلى طبقة رقيقة على شريحة زجاجية (الشكل 12-3)، بهذه الطريقة تُشاهد الخلايا بوضوح وتميزها عن بعضها من خلال نواها وصفاتها الهيولية. تُلون اللطخات الدموية روتينياً بمزيج من صبغات حامضية (أيوزينية) وأساسية (أزرق المثيلين). تحتوي هذه الصبغات على مواد **لازوردية** Azures (ذات لون نيلي أزرق) أكثر إفادة في تلوين الحبيبات الهيولية المحتوية على بروتينات مشحونة وبروتيوغليكانات. الحبيبات اللازوردية Azurophilic مسؤولة عن ظاهرة التبدل اللونـي Metachromasia في الكريات البيضاء الملونة مماثلة لتلك المشاهدة في الخلايا البدينة. يعزى تسمية الملونات الخاصة مثل صبغة Giemsa وWright بأسماء علماء الدمويات الذين قاموا بإجراء تعديلات خاصة على الصبغات الأصلية.

الكريات الحمراء Erythrocytes

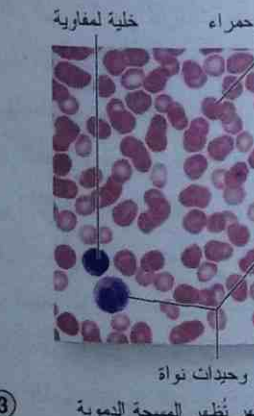
خلايا تمايزها نهائي خالية من النوى وتحتوي على بروتين الهيموغلوبين الحامل للأوكسجين. لا تغادر الكريات جهاز الدوران في الظروف الطبيعية.

كمعظم الثدييات، فإن الكريات الحمراء في الإنسان هي أقراص مرنة مقعرة الوجهين معلقة في وسط متساوي التوتر (الشكل 12-4). يبلغ قطرها 7.5 µm تقريباً وسماكتها في الحواف 2.6 µm و0.75 µm في الوسط. يزيد شكلها المقعر مساحة سطحها بالنسبة لحجمها ويُسهل التبادل الغازي. يبلغ التعداد الطبيعي للكريات الحمر في الدم 3.9-5.5 مليون/ ميكروليتر في النساء و4.1-6 مليون/ ميكروليتر عند الرجال.

التطبيق الطبي

*يترافق نقص عدد الكريات الحمر في الدم **بفقر الدم** Anemia وزيـادة عددهـا **بكثـرة الحمـر** Erythrocytosis or polycythemia. الذي يمكن أن يكون نتيجة تكيف فيزيولوجي في سكان المناطق المرتفعة حيث ينخفض مستوى الأوكسجين. كثرة الحمر هو زيادة في الهيماتوكريت وعادة ما يترافق مع أمراض مختلفة الخطورة وزيادة في لزوجة الدم Blood viscosity، مؤدية إلى فشل أو إعاقة دوران الدم في الشعيرات. تدعى الكريات الحمراء الشاذة التي يبلغ قطرها 9µm **بالخلايا الضخمة** Macrocytes بينما تدعى الخلايا التي يقل قطرها عن 6µm **بالخلايا الصغيرة** Microcytes. يدعى وجود نسبة عالية من الكريات الحمراء مختلفة الأحجام **بتفاوت الكريات الحمر** Anisocytosis.*

تسمح مرونة الكريات الحمراء بالتكيف مع الأشكال غير المنتظمة والأقطـار الصغيرة للشعيرات الدموية. تشيـر



④ عند فحصها بالمجهر تُظهر المسحة الدموية مكونات العناصر المتشكلة.

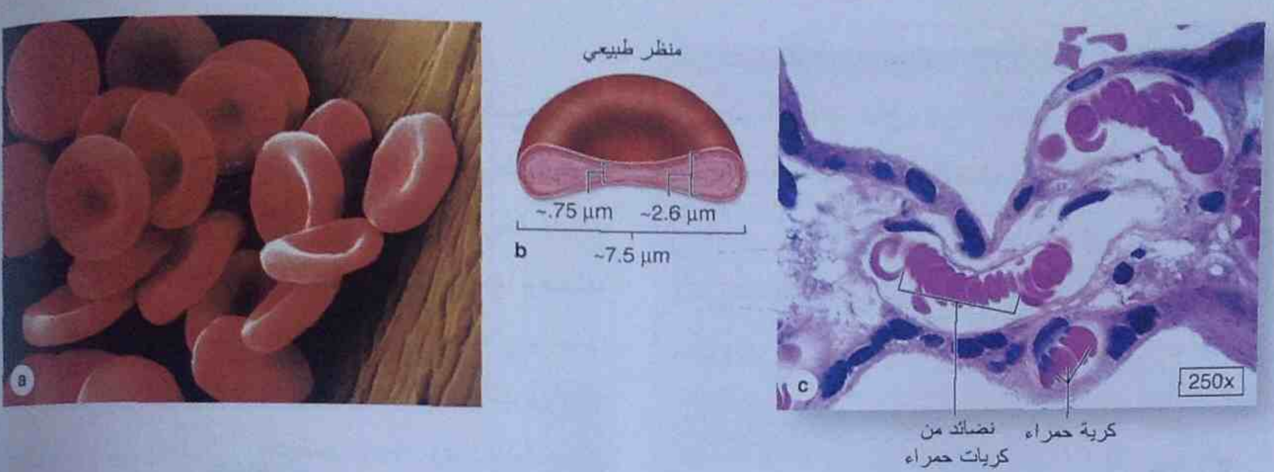


① ثقب الإصبع وجمع كمية صغيرة جداً من الدم.

② وضع قطرة من الدم على شريحة زجاجية

③ استخدام شريحة زجاجية أخرى تسحب قطرة الدم عبر سطح الشريحة، مما يؤدي إلى تشكل طبقة رقيقة من الدم على الشريحة. بعد أن يجف الدم على الشريحة الزجاجية، تلون للتباين وتغطى بساترة من الأعلى.

الشكل 12-3: تحضير مسحة دموية



الشكل 12-4: الكريات الحمر الطبيعية عند الإنسان. (**a**) كريات حمر طبيعية ملونة بالمجهر الالكتروني الماسح مقعرة الوجهين. تكبير 3000. (**b**) رسم تخطيطي لكرية حمراء تبين أبعاد الخلية. يعطي الشكل المقعر الوجهين لكرية حمراء معدل مساحة كبيرة جداً مقارنة مع حجمها. يتوضع الهيموغلوبين على مسافة قصيرة من سطح الخلية وكلا هاتين الميزتين تعملان على تأمين أقصى درجة فعالية لنقل الأوكسجين. تتصف الكريات الحمراء بالمرونة ولذا تستطيع الانحناء أو الانطواء للعبور من الشعيرات الصغيرة. (**c**) تتوضع الكريات الحمر في الأوعية الدموية الصغيرة على شكل تجمعات تدعى النَضائد (أعمدة من قطع نقود معدنية). تكبير 250، صبغة (H&E).

الملاحظات في الجسم الحي بتغير شكل الكريات الحمراء المحتوية على هيموغلوبين ناضج إلى شكل الفنجان عند عبورها في زوايا الشعيرات المتشعبة.

تحاط الكريات الحمراء بغشاء خلوي يُعد الأفضل الذي تم التعرف عليه لأي خلية. يحتوي الغشاء الخلوي على: 40% شحوم فوسفورية وكوليسترول وسكريات شحمية و10% كاربوهيدرات و50% بروتينات. معظم البروتينات الغشائية هي بروتينات غشائية داخلية بما فيها القنوات الشاردية ونواقل الأنيونات التـي تشمل(**بروتين 3 الشريطي والغليكوفورين A**.) تشكل الأجزاء السكرية من هذه البروتينات أماكن مستضدية تشكل أساس تنميط الدم. ترتبط العديد من البروتينات المحيطية بالسطح الداخلي لغشاء الكرية الحمراء كبروتين **سبكترين** Spectrin الذي يشكل شُبَيكَة دعم لتعزيز قوة غشاء الكرية الحمراء **وبروتين الأنكيرين** Ankyrin الذي يثبت الشُبَيكَة الداعمة مع بروتينات 3 الشريطية. تمنح هذه الشُبَيكَة الغشاء والخلية المرونة اللازمة للعبور من خلال الشعيرات وهامة لإعطاء الدم اللزوجة الخفيفة.

تمتلئ هيولى الكريات الحمراء بكثافة **بالهيموغلوبين** Hemoglobin، وهو بروتين رباعي حامل للأوكسجين، مسؤول عن شره الكريات الحمر للملونات الحمضية.

يشكل اتحاد الهيموغلوبين مع الأوكسجين **أوكسي هيموغلوبين** Oxyhemoglobin **وكاربا أمينوهيموغلوبين** Carbaminohemoglobin مع CO_2. إن عكوسية هذه الاتحادات هو أساس لمقدرة الهيموغلوبين على نقل الغازات. كما أن اتحاد الهيموغلوبين مع أحادي أكسيد الكربون Carbon monoxide (CO) غير عكوس ويؤدي إلى انخفاض مقدرة الهيموغلوبين على نقل الأوكسجين.

التطبيق الطبي

*ينتج عن التغيرات الوراثية في جزيئات هيموغلوبين العديد من الحالات المرضية كفقر الدم المنجلي Sickle cell Disease، وهي حالة تسببها طفرة في نيكلوتيد وحيد **(طفرة نقطية)** في جين سلسلة بيتا للهيموغلوبين. تتغير الثلاثية GAA (الحمض الغلوتاميك) إلى GUA الخاصة بالفالين Valine. وهذا التغيير الأحادي لحمض أميني وحيد عواقبه خطيرة. عندما يُنزع الأوكسجين من الهيماغلوبين المتبدل المسمى بالـ Altered Hemoglobin (HBS) في الشعيرات الوريدية فإنه يتبلمر ويشكل تجمعات قاسية تعطي الكرية الحمراء شكلاً منجلياً (الشكل 12-5). يؤدي تشكل كريات حمراء منجلية غير مرنة وهشة وذات فترة حياة قصيرة إلى حدوث فقر دم وزيادة لزوجة الدم وضرر في جدران الأوعية الدموية وتعزز تخثر الدم. يؤدي توقف أو إعاقة جريان الدم في الشعيرات الدموية إلى نقص حاد في أوكسجين الأنسجة **Anoxia**.*

*فقر الدم Anemia حالة مرضية تتصف بانخفاض تركيز الدم من الهيموغلوبين إلى ما دون القيم الطبيعية. على الرغم من أن فقر الدم عادة ما يترافق مع نقص الكريات الحمر، إلا أنه من الممكن أن تكون أعداد الكريات طبيعية مع نقص في كمية الهيموغلوبين ويدعى **بفقر الدم ناقص الصباغ** Hypochromic Anemia. يمكن أن يكون فقر الدم نتيجة نزف أو عدم كفاية إنتاج الكريات الحمر في نقي العظم أو إنتاج كريات حمراء ناقصة الهيموغلوبين والذي عادة ما تكون ناجمة عن عوز الحديد في الطعام أو التحطم السريع للكريات الحمر.*

الشكل 12-5: كرية حمراء منجلية. يؤدي حدوث تبدل أو تغير في نيوكليوتيد واحد في مورث الهيموغلوبين إنتاج نسخة من بروتين يتبلمر ليشكل تجمعات قاسية وبالتالي يحدث تغير كبير في شكل الكرية الحمراء مع انخفاض المرونة. يعانـي الأشخاص المصابون بمورث طافر في الهيموغلوبين من لزوجة دم عالية وقلة الجريان في الأوعية الدموية الصغيرة وكلاهما صفتان لمرض فقر الدم المنجلي. تكبير 6500.

يتضمن تمايز الكريات الحمر فقدان نواها وجميع عضياتها قبل تحررها من نقي العظم إلى الدم بفترة قصيرة. تعتمد الكريات الحمراء الناضجة على تحلل السكر لاهوائياً لسد متطلباتها المنخفضة من الطاقة نظراً لخلوها من المتقدرات. إضافة لذلك لا تستطيع الكريات الحمر استبدال بروتيناتها المصابة بخلل نظراً لخلوها من النواة.

تتراوح فترة حياة الكريات الحمر في الدم الجاري عند الإنسان نحو 120 يوماً. عند حدوث خلل في الشبكة الهيكلية الغشائية أو في أنظمة نقل الشوارد تنتفخ الكريات الحمر أو تظهر شذوذات شكلية غير طبيعية وتغيرات في سطح الخلية لمعقدات قليل السكاريد. تُزال الكريات الحمراء الكهلة أو البالية التـي تظهر مثل هذه التغيرات من مجرى الدم بالبلاعم في نقي العظام والكبد والطحال.

الكريات البيضاء Leukocytes

عند هجرة الكريات البيضاء إلى الأنسجة تصبح وظيفية وتقوم بنشاطات متعددة (الشكل 12-6). تصنف الكريات البيضاء تبعاً لنوع الحبيبات الهيولية وشكل النوى إلى مجموعتين: كريات بيضاء مفصصة النواة محببة (**خلايا محببة** Granulocytes) وكريات بيضاء وحيدة النواة غير محببة (**خلايا غير محببة** Agranulocytes). كلا النوعين كروي الشكل عندما تكون معلقة في الدم ولكن تصبح أميبية ومتحركة عندما تخرج من الأوعية الدموية وتغزو الأنسجة. إن أحجامها المبينة في اللطخات الدموية في هذا الفصل حيث الخلايا منتشرة تبدو أكبر بقليل من حجمها في مجرى الدم.

تحتوي **الخلايا المحببة** Granulocytes على نوعين من الحبيبات: **حبيبات نوعية** Specific granules ترتبط مع ملونات معتدلة أو حامضية أو أساسية ولها وظائف نوعية، **وحبيبات لازوردية** Azurophilic granules تمثل جسيمات حالة متخصصة تتلون بشكل داكن وتوجد بكميات مختلفة في جميع الكريات البيضاء. عند بلعمة الميكروبات من الخلايا تقوم بروتينات الحبيبات اللازوردية بقتلها بشكل جماعي وبعد هضمها. تشمل البروتينات القاتلة للجراثيم مايلي: **ميلوبيروكسيداز** Myeloperoxidase الذي يولد الهيبوكلورايت وعوامل أخرى سامة للجراثيم. **دفنسينات** Defensins ببتيدات متعددة كاتونية (موجبة الشحنة) ترتبط وتنتج ثقوباً في أغشية الميكروبات. **الليزوزيم** Lysozyme يعمل على تفكيك مكونات جدار الخلية الجرثومية. يوضح الجدول 12-1 المكونات البروتينية الرئيسة في الحبيبات النوعية واللازوردية.

تحتوي الخلايا المحببة على نوى متعددة الأشكال ذات فصين أو أكثر وتشمل **العدلات** Neutrophils **والقعدات** Basophils (خلايا محبة للأساس) **والأيوزينيات** (خلايا محبة للحمض) Eosinophils (الشكل 12-1 و12-6). تعد

جميع الخلايا المحببة ذات تمايز نهائي (غير قابلة للانقسام) ودورة حياة قصيرة لعدة أيام. تحتوي على جهاز غولجي وشبكة خشنة قليلة التطور وتحتوي عدداً قليلاً من المتقدرات؛ وتعتمد الخلايا كثيراً على تحلل الغلوكوز لسد احتياجاتها من الطاقة المنخفضة. تحتوي الخلايا المحببة على الغليكوجين الذي يسمح للخلايا بالعمل في الأنسجة بكمية قليلة من الأوكسجين كالمناطق الالتهابية. تموت الخلايا عموماً بالموت المبرمج في النسيج الضام، ويقدر عدد العدلات التـي تموت يومياً بالبلايين بالموت المبرمج في الإنسان البالغ. يتم التخلص من المخلفات الخلوية بالبلاعم مثل جميع الخلايا التـي تموت بالموت المبرمج دون ظهور استجابة التهابية.

الجدول 12-1: محتويات الحبيبات في الخلايا المحببة عند الإنسان

نوع الخلية	حبيبات نوعية	حبيبات لازوردية
العدلة	فوسفاتاز قلوي كولاجيناز لاكتوفيرين ليزوزيم العديد من البروتينات القاعدية المضادة للجراثيم غير الأنزيمية.	فوسفاتاز حمضي α-مانوسيداز أريل سلفاتاز β-غالاكتوزيداز β-غلوكورونيداز كاثيبسين 5'-نيكليوتيداز إيلاستاز كولاجيناز ميلوبيروكسيداز ليزوزيم ديفنسات
الأيوزينية (خلايا محبة للحمض)	الفوسفاتاز الحمضي أريل سلفاتاز β-غلوكورونيداز كاثبسين فوسفو ليباز الليزوزيم مفكك لـ RNA بيروكسيداز الأيوزينـي بروتين قاعدي كبير	
القعدات (خلايا محبة للأساس)	عامل جذب محب للأيوزين هيبارين هستامين بيروكسيداز	

الخلايا غير المحببة Agranulocytes لا تمتلك هذه الخلايا حبيبات نوعية ولكنها تحتوي على جسيمات حالة أي حبيبات لازوردية. النواة دائرية أو مسننة. تشمل هذه المجموعة **الوَحيدات** Monocytes **واللمفاويات** Lymphocytes (الشكل 12-1 و12-6). اختلاف عدد كافة أنواع الكريات البيض موضحة في الجدول 12-2.

الجدول 12-2: يوضح عدد ونسبة كريات الدم (تعداد الدم)

نوع الخلية	العدد التقريبـي في µL	النسبة التقريبية
كريات حمر	الإناث $(3.9 - 5.5) \times 10^6/\mu L$ الذكور $(4.1 - 6) \times 10^6/\mu L$	
الخلايا الشباكية		1% من إجمالي عدد الكريات الحمر
كريات بيض	10,000 - 6000	
عدلات	5000	%70-60
أيوزينيات (حامضة)	150	%4-2
القعدات (محبة للأساس)	30	%0.5
اللمفاويات	2400	%28
الوَحيدات	350	%5
صفيحات دموية	300,000	

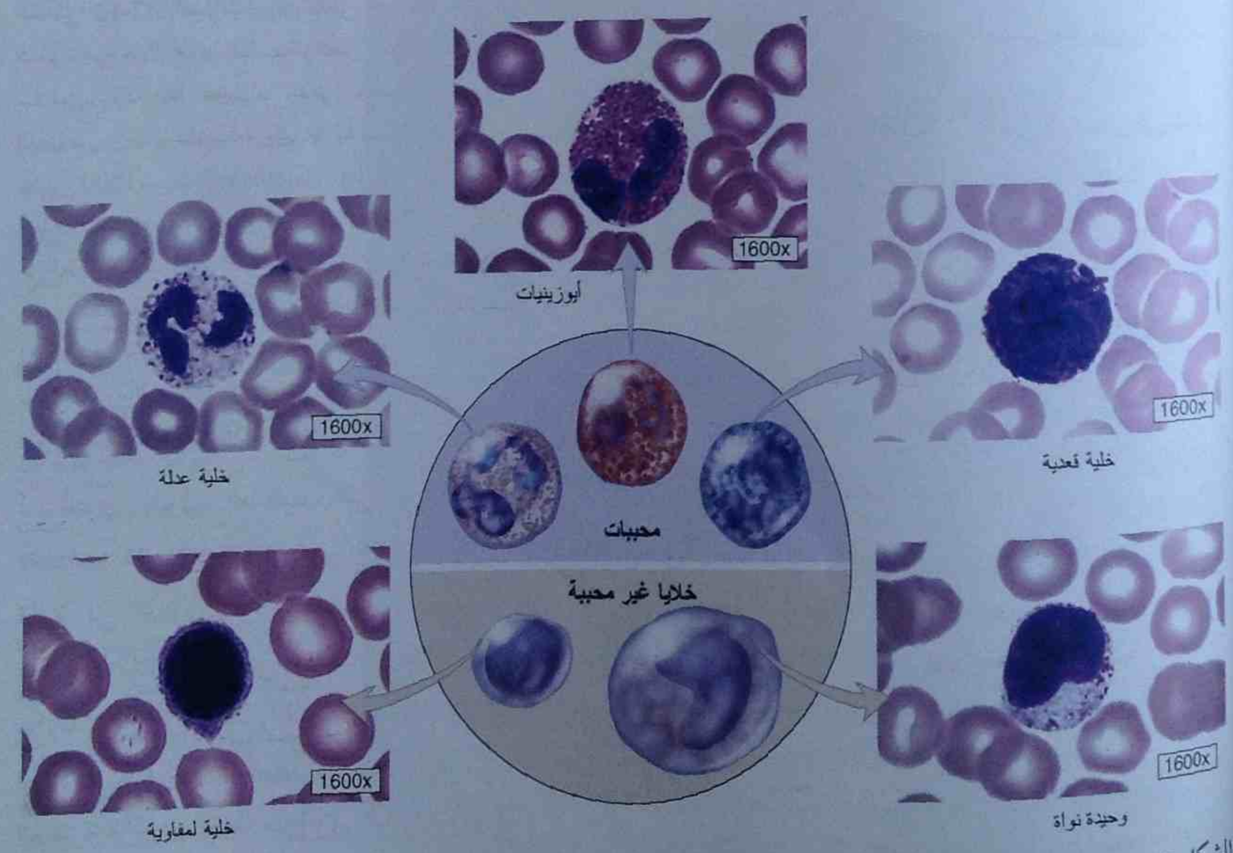
جميع الكريات البيضاء هي عناصر رئيسة في الدفاع ضد الميكروبات الغريبة وترميم الأنسجة المتضررة لقد درست كيفية هجرة الكريات البيضاء وخاصة العدلات التـي تعد أكثر الكريات البيضاء تخصصاً بإزالة الجراثيم من مجرى الدم. تتحول العدلات إلى خلايا نشيطة في أنسجة معينة عند الحاجة. تتحرر من مناطق العدوى أو الأنسجة المتضررة العديد من المواد تدعى **سيتوكينات** Cytokines تفكك الموصلات بين الخلوية للخلايا البطانية في الوريدات التالية للشعيرات الدموية المحلية وتؤدي لظهور سريع لبروتين P **سليكتين** (P-selectin) على السطوح اللمعية للخلايا البطانية من أجسام فايبل- بالادي Weibel Palade. تحتوي العدلات والكريات البيضاء الأخرى في سطوحها على

بحائل لـ سيليكتين P ويؤدي التفاعل بين **هذه البروتينات** إلى بطء انسياب الكريات في الوريدات (مثل تدحرج كرات التنس في ملعب التنس). تحفز سيتوكينات أخرى الكريات البيضاء المتدحرجة لإظهار بروتينات الأنتيغرين وعوامل التصاقية أخرى لتشكيل اتصال قوي مع البطانة الوعائية (الشكل 11-d20). ترسل الكريات البيضاء سريعاً استطالات في أثناء عملية **الانسلال** Diapedesis في الفتحات بين الخلوية الجديدة وتهاجر خارج الوريدات إلى الفراغات النسيجية المحيطة وتتوجه مباشرة إلى الخلية الجرثومية. تشارك في عملية جذب العدلات إلى الجراثيم وسائط كيميائية لعملية يطلق عليها **الانجذاب الكيميائي** Chemotaxis وتؤدي إلى تمركز الكريات البيضاء بشكل سريع في الأماكن التـــي تتطلب عملاً دفاعياً.

يختلف عدد الكريات البيضاء في الجسم تبعاً للعمر والجنس والظروف الفيزيولوجية، عند الأصحاء البالغين يوجد نحو (6000-10,000 خلية/ميكروليتر) جدول (12-2).

العدلات أو الخلايا مفصصة النواة Neutrophils

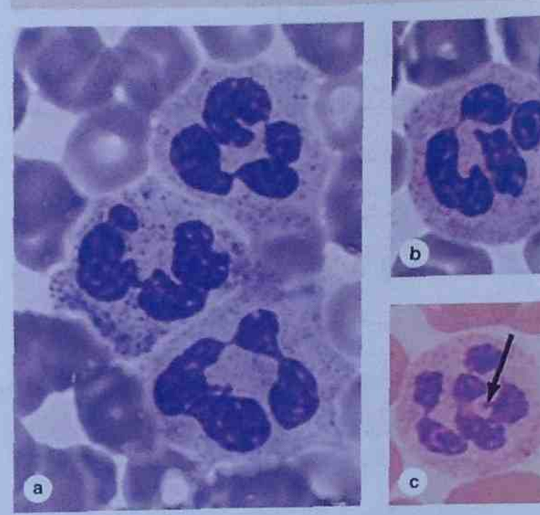
تشكل العدلات 60-70% من الكريات البيضاء الجارية في الدم. يبلغ قطرها 12-15 µm في المسحات الدموية. تحتوي العدلات على نواة مكونة من 2-5 فصوص تتصل مع بعضها بامتدادت نووية دقيقة (الشكل 12-1، 12-6 و12-7). يظهر في الإناث صبغي X خامل على شكل عصا الطبل ملحق بأحد فصوص النواة (الشكل 12-c7) وهي غير واضحة في جميع العدلات. العدلات في الدم الجاري كروية الشكل وغير نشيطة لكنها تصبح أميبية الشكل ونشيطة في أثناء عملية الانسلال وفي أثناء التصاقها بمواد صلبة كالكولاجين في المطرق خارج الخلوي.



الشكل 12-6: الأنواع الخمسة من الكريات البيضاء عند الإنسان. تحتوي العدلات والآيوزينات والقعدات على حبيبات تتلون بصبغات معينة لذا تدعى الخلايا المحببة. تعتبر اللمفاويات والوحيدات خلايا غير محببة بالرغم من احتوائها على حبيبات لازوردية (جسيمات حالة) توجد في الخلايا المحببة الأخرى.

التطبيق الطبي

تمتلك العدلات غير الناضجة الداخلة حديثاً في مجرى الدم على نواة غير مفصصة ذات شكل شريطي تشبه حذوة الحصان. يشير زيادة عدد العدلات ذات النوى الشريطية في الدم إلى إنتاج عالٍ ربما استجابةً لعدوى جرثومية.



الشكل 12-7: العدلات. (**a**) يمكن تمييز العدلات في المسحات الدموية من خلال نواها المفصصة. تتصل الفصوص مع بعضها بوساطة سلاسل رقيقة لذا غالباً ما تدعى بمتعددة الفصوص أو معقدة الفصوص. الخلايا ديناميكية غالباً ما تبدي تغيرات في الشكل النووي. تكبير 1500، صبغة Giemsa. (**b**) تتمثل المميزات الأخرى للعدلات بقطرها الذي يتراوح بين 12-15 µm أي أكثر بمرتين تقريباً من قطر الكريات الحمراء. تحتوي هيولى العدلات على حبيبات متناثرة وغير متجانسة وغالباً ما تكون شاحبة التلون ولا تحجب النواة. تكبير 1500، صبغة Giemsa. (**c**) صورة مجهرية تبين خلية عدلة من أنثى، يبدو الكروماتين X الكثيف على شكل عصا الطبلة كزائدة لفص نووي (سهم). تكبير 1500، صبغة Wright.

تحتوي هيولى العدلات على نوعين رئيسيين من الحبيبات: الحبيبات النوعية وهي الأكثر وتبدو صغيرة جداً قريبة من حدود القوة التمييزية للمجهر الضوئي، أما الحبيبات اللازوردية فهي جسيمات حالة متخصصة فيها مكونات قادرة على قتل الجراثيم المهضومة (الشكل 12-8). العدلات هي خلايا نشيطة في بلعمة الجراثيم والجزيئات الصغيرة الأخرى وتعد من أولى الكريات البيضاء التي تصل إلى أماكن العدوى حيث تصبح نشيطة في ملاحقة الخلايا الجرثومية باستخدام الجذب الكيميائي.

تحتوي العدلات أيضاً على غليكوجين يتفكك إلى غلوكوز لإنتاج الطاقة من خلال التحلل السكري. ونظراً لندرة المتقدرات تعد حلقة حمض الليمون قليلة الأهمية في العدلات. تستطيع العدلات العيش في ظروف (أوساط) لاهوائية ولهذه الخاصية أهمية بالغة في قتل الجراثيم وإزالة الفضلات في المناطق الفقيرة بالأوكسجين كمناطق الالتهاب ومناطق النخر النسيجي.

تمتلك العدلات فترة حياة قصيرة نصف عمرها 6-7 ساعة في الدم و1-4 يوم في الأنسجة الضامة قبل أن تموت بالموت المبرمج.

التطبيق الطبي

تبحث العدلات عن الجراثيم لابتلاعها بأرجلها الكاذبة وإدخالها في فجوات تدعى الجسيمات البلعمية. تلتحم مباشرة بعد ذلك الحبيبات النوعية بالجسيمات البلعمية وتفرغ محتوياتها فيها. تنخفض درجة pH إلى نحو 5 في الفجوات المبتلعة بفضل المضخات البروتونية في غشاء الجسيم البلعمي وهو الوسط المفضل لنشاط الأنزيمات الحالة. تقوم الجسيمات اللازوردية بتحرير أنزيماتها داخل الوسط الحمضي مما يؤدي إلى قتل وهضم الميكروبات.

في أثناء البلعمة يؤدي الاستهلاك المفاجئ للأوكسجين إلى تشكل أيونات O_2^- وبيروكسيدُ الهيدروجين H_2O_2. O_2^- جذر حر ذو فترة حياة قصيرة يتشكل باكتساب الكترون واحد من الأوكسجين. إن H_2O_2 له قدرة عالية في قتل الميكروبات التي تبتلعها العدلات. يشكل بيروكسيدُ الهيدروجين مع أنزيم ميلوبيروكسيداز وشوارد الهاليدات Halide منظومة قاتلة قوية. كما تستطيع عوامل أكسدة قوية أخرى (مثل الهيبوكلورايت Hypochlorite) تثبيط نشاط البروتينات الجرثومية. تتمثل وظيفة الليزوزيم بشطر نوعي لرابطة الببتيدوغليكان المكونة لجدار لبعض الجراثيم موجبة الغرام مما يؤدي إلى موتها. يرتبط أنزيم اللاكتوفيرين lactoferrin بشدة بالحديد ونظراً لكون الحديد عنصراً أساسياً في تغذية الجراثيم فإن عدم توفر الحديد يؤدي أيضاً إلى موت الجراثيم. يسبب الوسط الحمضي للفجوات البلعمية أيضاً موت ميكروبات معينة. نتيجة لتآزر هذه الآليات تموت معظم الميكروبات وبعدها تقوم الأنزيمات الحالة بهضم الميكروبات الميتة. تشكل العدلات الميتة والجراثيم والمواد المهضومة جزئياً والسائل النسيجي تجمع سائلي لزج أصفر اللون يدعى القيح Pus.

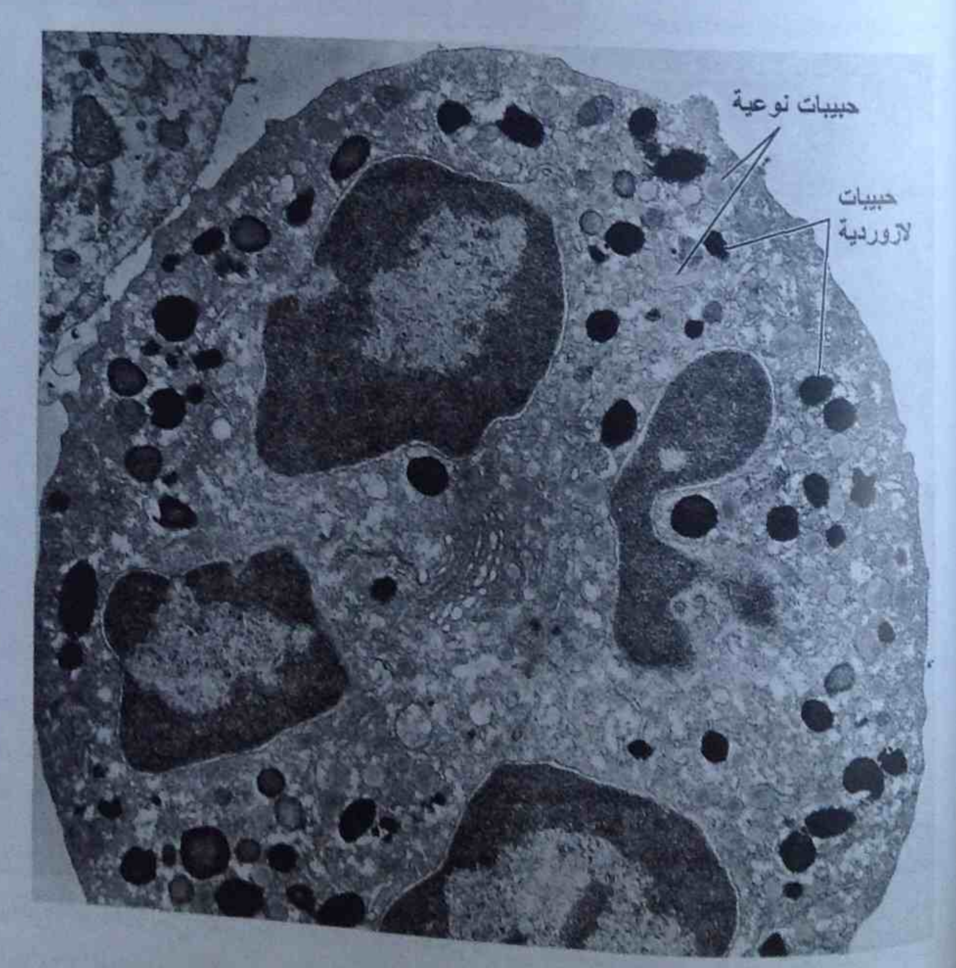
يوجد العديد من حالات الخلل الوظيفي الوراثي للعدلات منها: عدم تبلمر الأكتين طبيعياً مما يؤدي لكسل sluggish العدلات.

كما يسبب فشل إنتاج بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 وهيبوكلوريت إلى انخفاض المقدرة على قتل الجراثيم. هذا الخلل الوظيفي ناجم عن عوز أنزيم NADPH Oxidase (أكسيداز ثنائي نوكليوتيد نيكوتين أدنين فوسفات) مسبباً نقص الاحتراق التنفسي. يخضع الأطفال المصابون بهذه العيوب إلى استمرار الإصابات الجرثومية. تحدث الإصابات الأشد عندما يترافق الخلل الوظيفي في العدلات مع الخلل الوظيفي في البلاعم.

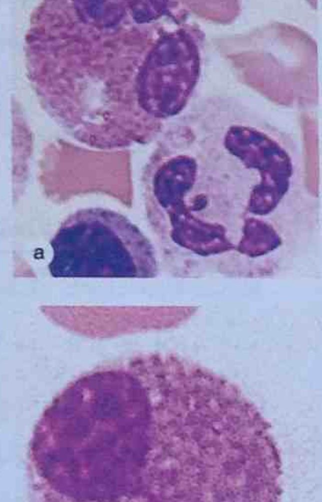
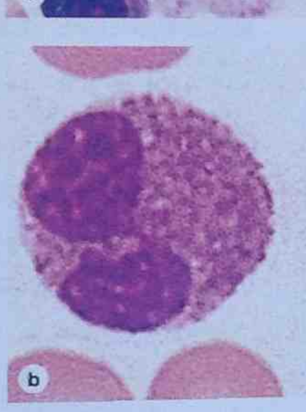
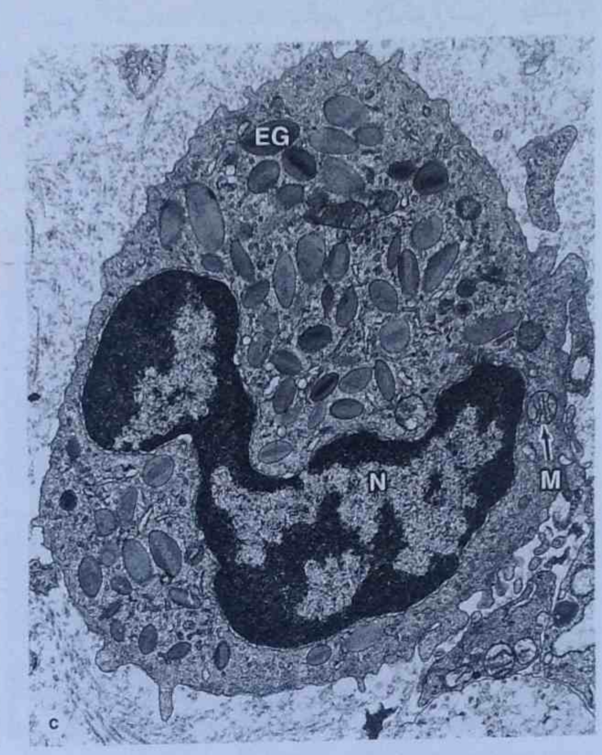
الأيوزينيات (خلايا حامضة) Eosinophilis

توجد الأيوزينيات (خلايا حامضة) بأعداد قليلة مقارنة مع العدلات حيث تشكل 2-4% من مجموع خلايا الدم الطبيعية. تبدو الخلايا في المسحات الدموية بحجم العدلات ونواة بفصين (الشكل 12-1، 12-6 و12-9). تتميز هذه الخلايا بكثرة الحبيبات النوعية الكبيرة (200 حبيبة في الخلية) التـــي تتلون بالأيوزين باللون الأحمر.

تبدو الحبيبات النوعية بالمجهر الإلكترونـــي بيضاوية الشكل وفي الكثير منها لب بللوري مسطح (الشكل 12-9) فيه **بروتين قاعدي كبير** Basic protein major وهو عامل غنـــي بالأرجينين ومسؤول عن شره الحبيبات للملونات الحمضية. يشكل هذا البروتين 50% من إجمالي بروتين الحبيبة. إن للبروتين القاعدي الكبير إضافة إلى أنزيم البيروكسيداز المحب للملونات الأيوزينية والأنزيمات الأخرى والتوكسينات تأثيراً ساماً على الطفيليات كالديدان والأوليات. تقوم الأيوزينيات أيضاً بلعمة معقدات ضد - مستضد وتتوسط الاستجابات



الشكل 12-8: بنية العدلات بالمجهر الإلكترونـــي. مقطع في خلية عدلة لإنسان بالمجهر الالكترونـــي النافذ ملونة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية لأنزيم البيروكسيداز. تظهر نوعين من الحبيبات الهيولية. حبيبات صغيرة شاحبة سالبة لأنزيم البيروكسيداز تدعى حبيبات نوعية وحبيبات إيجابية لأنزيم البيروكسيداز تدعى حبيبات لازوردية. تخضع الحبيبات النوعية في أثناء وبعد عملية الانسلال إلى إخراج خلوي محررةً العديد من العوامل ذات نشاطات متنوعة بما فيها أنزيمات هاضمة لمكونات المطرق خارج الخلوي وعوامل قاتلة للجراثيم. إن الحبيبات اللازوردية : هي جسيمات حالة متحورة فيها مكونات ذات قدرة على قتل الجراثيم المبتلعة. النواة مفصصة وجهاز غولجي مركزي صغير. المتقدرات والشبكة الخشنة نادرة لكون هذه الخلايا تستخدم تحلل الغلوكوز وهي في المرحلة الأخيرة من تمايزها. تكبير 27,000.

الشكل 12-9: الآيوزينيات. لها تقريباً نفس حجم العدلات إلا أنها تحتوي نوى ذات فصين وتكثر فيها الحبيبات الهيولية الخشنة. تمتلئ هيولى الخلايا بحبيبات نوعية ذات تلون آيوزينـــي لامع وحبيبات لازوردية. (**a**) صورة مجهرية لخلية آيوزينية مجاورة لخلية عدلة للمقارنة بين نواها وحبيباتها. تكبير 1500، صبغة رايت. (**b**) تحتوي نواة الخلية الآيوزينية على فصين نووين واضحين على الرغم من امتلاء الهيولى بالحبيبات. صبغة جيمسا، تكبير 1500. (**c**) مقطع في خلية آيوزينية بالمجهر الالكترونـي النافذ يبين حبيبات نوعية مميزة، بيضاوية لها شكل قرصي تحتوي على لب كرستالي كثيف (EG). تحتوي الهيولى أيضاً على جسيمات حالة ومتقدرات ونواة ذات فصين (N). تكبير 20,000.

الالتهابية بطرائق متعددة. تعد الأيوزينيات مصدراً هاماً للعوامل التـي تتوسط تفاعلات الحساسية والربو.

التطبيق الطبي

تترافق زيادة عدد الأيوزينيات في الدم مع تفاعلات الحساسية (الأرجية) والإصابات بالديدان الطفيلية. توجد الأيوزينيات في الأنسجة الضامة تحت الظهارية للقصبات والأنبوب المعدي المعوي والرحم والمهبل وتحيط أيضاً بالديدان الطفيلية في الأنسجة. تفرز الأيوزينيات مواد تتوسط عمليات الالتهاب عن طريق تثبيط الليكوترينات والهستامين المفرز من خلايا أخرى. تسبب الكورتيكو ستيروئيدات (هرمونات تفرزها قشرة الكظر) انخفاض سريع في أعداد الأيوزينيات ربما عن طريق تدخلها في تحرر الخلايا من نقي العظم إلى مجرى الدم.

القعدات (خلايا محبة للأساس) Basophils

يبلغ قطرها 12-15 µm وتشكل نحو 1% من مجموع الكريات البيضاء لذا يصعب مشاهدتها في المسحات الدموية الطبيعية بالمجهر. تنقسم النواة إلى فصين أو أكثر من الفصوص غير المنتظمة ولكن توضع الحبيبات النوعية يحجب تفصص النواة.

يبلغ قطر الحبيبات النوعية في القعدات 0.5 µm وهي قليلة العدد وغير منتظمة الشكل والحجم مقارنةً مع حبيبات الكريات البيضاء الأخرى (الشكل 12-1، 12-6 و12-10). تتلون الحبيبات باللون الأزرق القاتم **وتظهر تبدل لونـي** Metachromatic بالصبغات القاعدية في المسحات الدموية. تعود ظاهرة التبدل اللونـي في القعدات إلى وجود الهيبارين وغليكوزأمينوغليكانات مكبرتة في الحبيبات. تحتوي حبيبات القعدات أيضاً على الهستامين والعديد من الوسائط الالتهابية تتضمن العامل المنشط للصفيحات وعامل الانجذاب الكيميائي وأنزيم الفوسفو ليبياز A وتنتج عوامل ذات وزن جزيئي منخفض تدعى **الليكوترينات** Leukotrienes.

عند هجرتها إلى النسيج الضام تكمل القعدات وظائف الخلايا البدينة وكلاهما يتشاركان بأصل واحد من خلية أرومية واحدة. تحتوي الحبيبات النوعية في القعدات والخلايا

البدينة على الهيبارين والهستامين والـ IgE الذي يرتبط بمستقبلاتها السطحية وتفرز الحبيبات محتواها استجابة لمستضدات معينة.

التطبيق الطبي

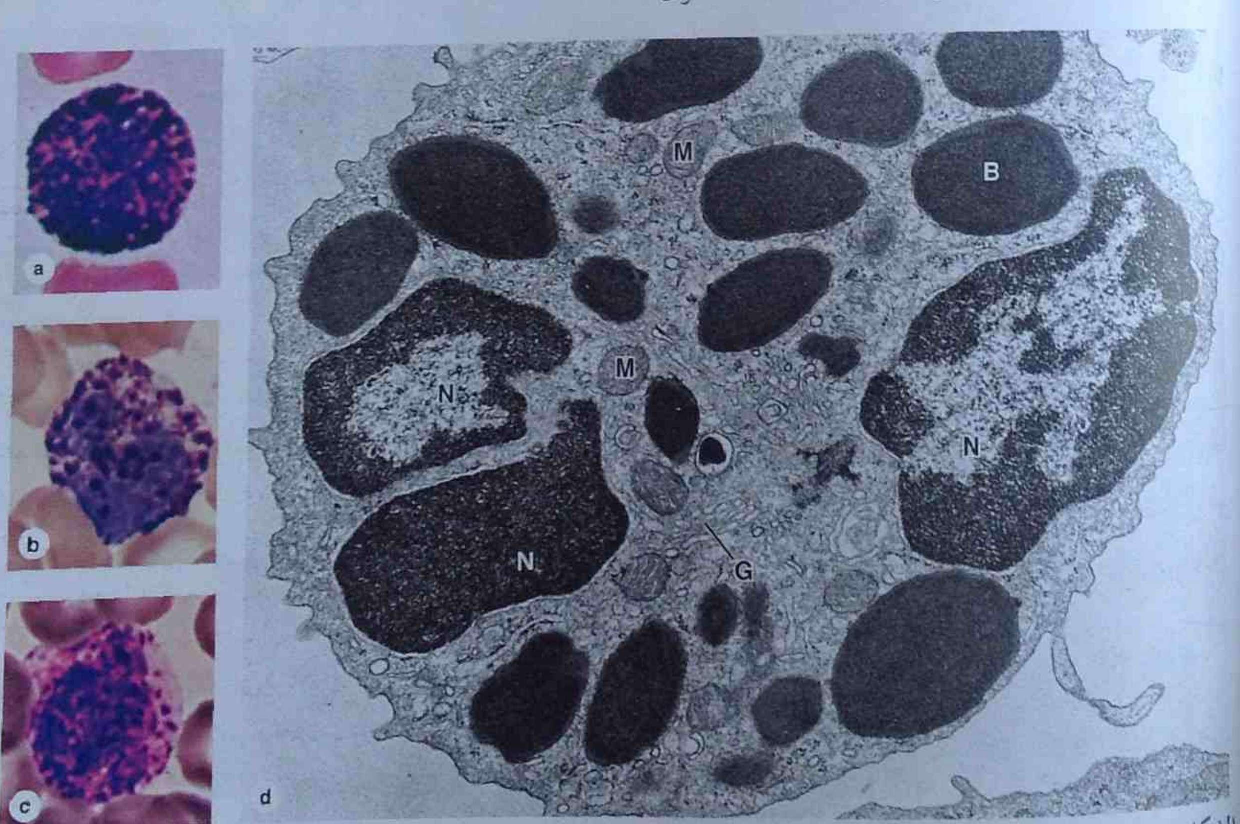
*يؤدي التعرض لمرة ثانية عند بعض الأشخاص لحساسية شديدة مثل لسعة نحل استجابة جهازية معاكسة شديدة. ويتسبب بزوال الحبيبات Degranulation سريعاً في القعدات والخلايا البدينة إلى توسع الأوعية الدموية في العديد من الأعضاء وانخفاض مفاجئ في ضغط الدم وتأثيرات أخرى مميتة ومهددة للحياة تدعى **صدمة فرط الحساسية** Anaphylactic shock.*

*تعد القعدات أكثر الخلايا انتشاراً في أماكن الالتهاب في الأمراض الجلدية المسماة **بأمراض فرط الحساسية القعدي الجلدي** Hypersensitivity Cutaneous basophile*

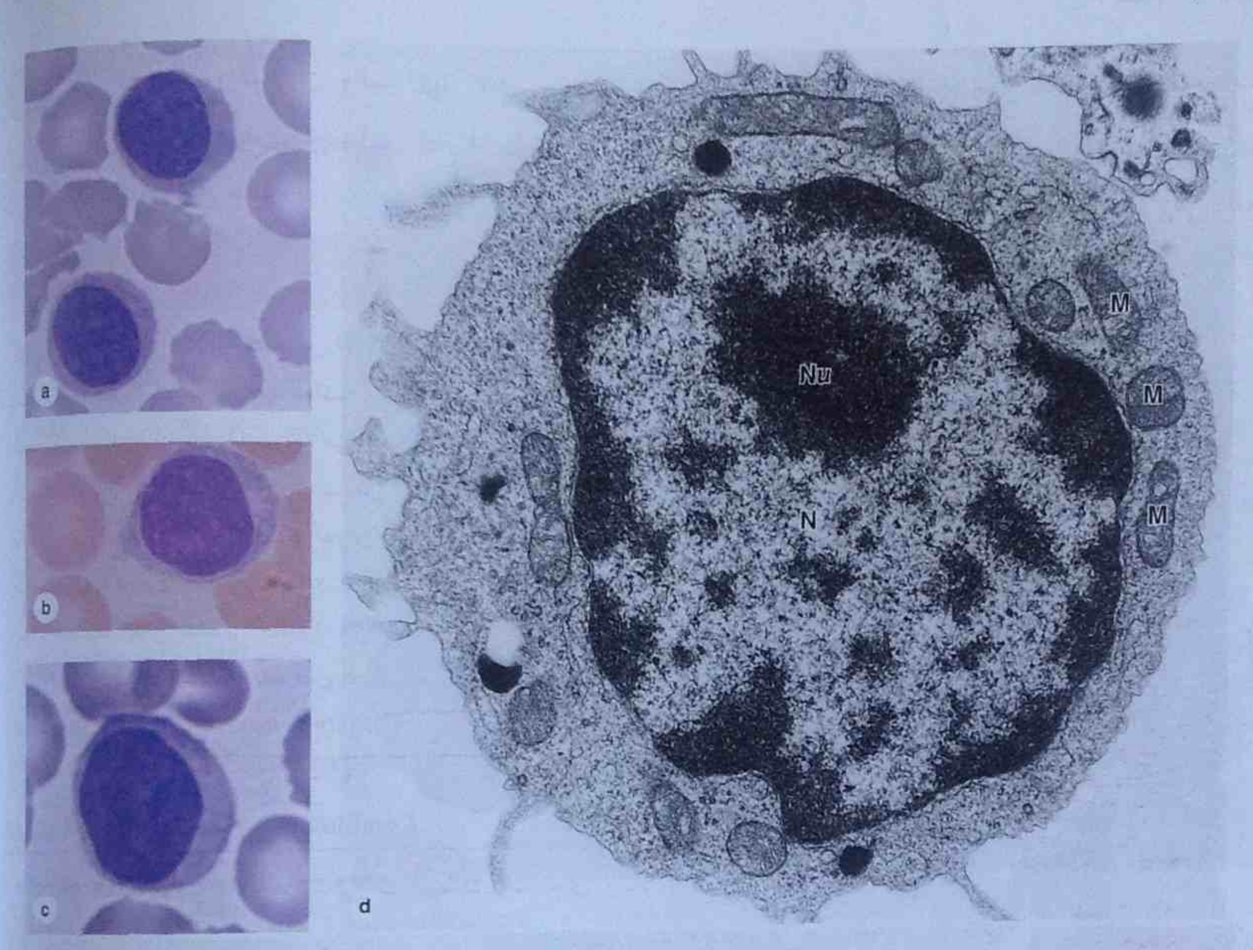
الكريات البيضاء (اللمفاويات) Lymphocytes

تشكل اللمفاويات عائلة من الكريات البيضاء ذات نوى كروية (الشكل 12-1 و12-6) يمكن تصنيفها إلى مجموعات وظيفية حسب الجزيئات السطحية المميزة (الواسمات) ويمكن تفريقها بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية بوضوح إلى **خلايا بائية** B lymphocyte **وتائية** lymphocyte T **وقاتلة طبيعية** Natural killer. تمتلك هذه الخلايا العديد من الوظائف المتعلقة بتفاعلات مناعية ضد الميكروبات المهاجمة والمستضدات الغريبة أو غير الطبيعية والخلايا السرطانية. يوجد في الفصل 14 معلومات إضافية حول أنواع الخلايا اللمفاوية وخواصها الوظيفية في الاستجابة المناعية.

إن معظم اللمفاويات الموجودة في مجرى الدم هي لمفاويات صغيرة يبلغ قطرها µm 6-8 ومتوسطة وكبيرة يتروح قطرها من 9 إلى µm 18. يعتقد أن بعض اللمفاويات الكبيرة هي خلايا تم تنشيطها بمستضدات نوعية. تكثـر اللمفاويات الصغيرة في الدم وتتصف بنواة كروية



الشكل 12-10: القعدات (a و b وc). لها نفس حجم العدلات والأيوزينيات تقريباً ولكنها تحتوي على حبيبات نوعية كبيرة شديدة التلون القعدي (أساسي) والتـي عادة ما تحجب النواة المكونة من فصين أو ثلاثة فصوص نووية غير منتظمة. (a وb) صبغة Wright تكبير 1500 و(c) ملونة بصبغة Giemsa، تكبير 1500. (**d**) مقطع لخلية قعدية بالمجهر الالكترونـي النافذ يوضح تفصص النواة (N) وتبدو كثلاثة أجزاء مفصولة عن بعضها. تحتوي الهيولى على حبيبات قعدية نوعية كبيرة (B) ومتقدرات (M) وغولجي (G). يتجلى نشاط الخلايا بتعديل الاستجابة المناعية والالتهابات كما تشارك في العديد من النشاطات الخلايا البدينة التـي تستوطن النسيج الضام طبيعياً ولفترة طويلة. تكبير 16,000.



الشكل 12-11: اللمفاويات. خلايا غير محببة تخلو من الحبيبات النوعية المميزة للخلايا المحببة. تجول اللمفاويات مع الدم ويبلغ قطرها 6-15 μm وتُصنف أحياناً بشكل اعتباطي إلى لمفاويات صغيرة ومتوسطة وكبيرة. (**a**) تبدو الخلايا اللمفاوية الصغيرة أكبر بقليل من الكريات الحمراء المجاورة لها وغالباً ما تحتوي على حلقة هيولية رقيقة جداً تحيط بنواة كروية. تكبير 1500، صبغة Giemsa. (**b**) اللمفاويات متوسطة الحجم أكبر من الكريات الحمراء. تكبير 1500، صبغة Wright. (**c**) اللمفاويات الكبيرة أكبر حجماً بكثير من الكريات الحمر وتمثل خلايا نشيطة عادت من الدم. تكبير 1500، صبغة Giemsa. (**d**) صورة بالمجهر الالكتروني لخلية لمفاوية متوسطة الحجم تحتوي على نواة ذات كروماتين حقيقي (N) ونوية (Nu) تحيط بها هيولى تحتوي على متقدرات (M) وجسيمات متعددة حرة والقليل من الجسيمات الحالة (حبيبات لازوردية). تكبير 22,000.

وأحياناً مسننة كثيفة فيها كروماتين ذات تلون أساسي (قعدي) شديد، مما يسهل تميزها في المسحات الدموية عن الخلايا المحببة.

تحتوي اللمفاويات الصغيرة على هيولى قليلة تظهر في المسحات الدموية على شكل حلقة محيطية حول النواة وذات تلون قعدي خفيف وتحتوي على القليل من الحبيبات اللازوردية والقليل من المتقدرات وجهاز غولجي صغير وجسيمات ريبية متعددة حرة (الشكل 12-11).

تختلف فترة حياتها تبعاً لوظائفها النوعية فبعضها يعيش فقط لعدة أيام وبعضها الآخر لعدة سنوات في مجرى الدم أو الأنسجة. تعد اللمفاويات النوع الوحيد من الكريات البيضاء التـــي تستطيع بعد الانسلال من الأنسجة والعودة إلى الدم.

الوَحيدات Monocyte

هي خلايا غير محببة تنشأ من نقي العظام يتراوح قطرها 12-20 μm وذات نوى محيطية كبيرة لها شكل بيضاوي أو حرف U أو شكل الكلية (الشكل 12-12) فيها كروماتين قليل الكثافة مقارنة مع اللمفاويات لذا تتلون بشكل أخف مقارنة مع اللمفاويات الكبيرة.

تحتوي هيولى الوَحيدات ذات التلون القعدي على حبيبات لازوردية صغيرة جداً (جسيمات حالة) بعضها يكون عند الحدود القصوى للقوة التمييزية للمجهر الضوئي. تتوزع هذه الحبيبات في أرجاء الهيولى معطية الـــخلايا لوناً رمادياً أزرق في المسحات الـــملونة. بالمجهر

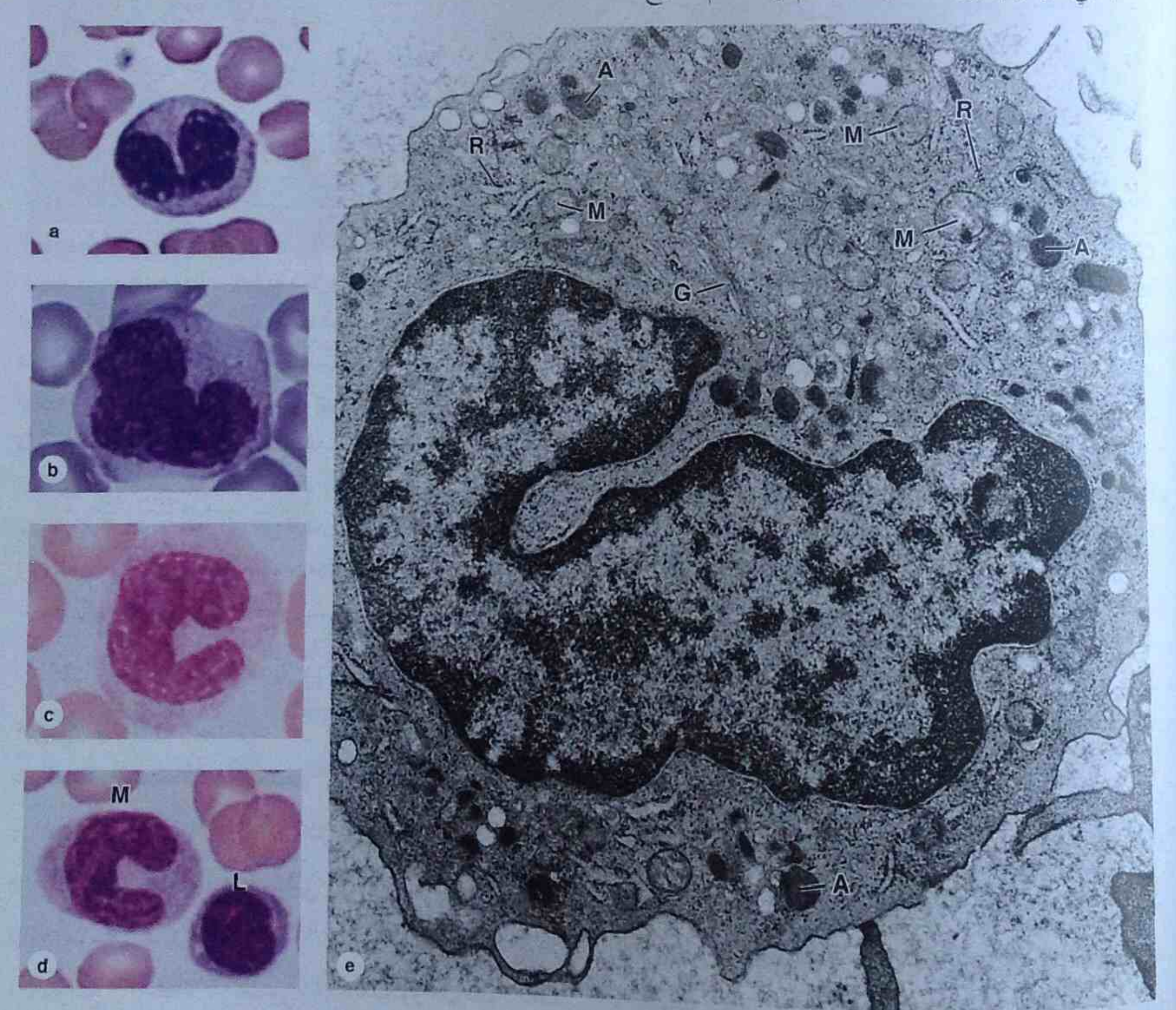
الالكترونـــي تظهر في النواة نويات وعدد قليل من الشبكة الخشنة وجسيمات ريبية متعدد حرة والعديد من المتقدرات الصغيرة. إن جهاز غولجي المسؤول عن تشكيل الجسيمات الحالة موجود مع العديد من الزغيبات والحويصلات الاحتسائية على سطح الخلية (الشكل 12-12).

تعد الوَحيدات الموجودة في الدم خلايا سليفة لمنظومة الوَحيدات البلعمية (راجع الفصل 5). تتمايز هذه الخلايا بعد عبورها الوريدات التالية للشعيرات إلى بلاعم في الأنسجة الضامة وإلى خلايا دبقية صغيرة في الجهاز العصبـــي المركزي وإلى كاسرات العظم في العظام... إلخ.

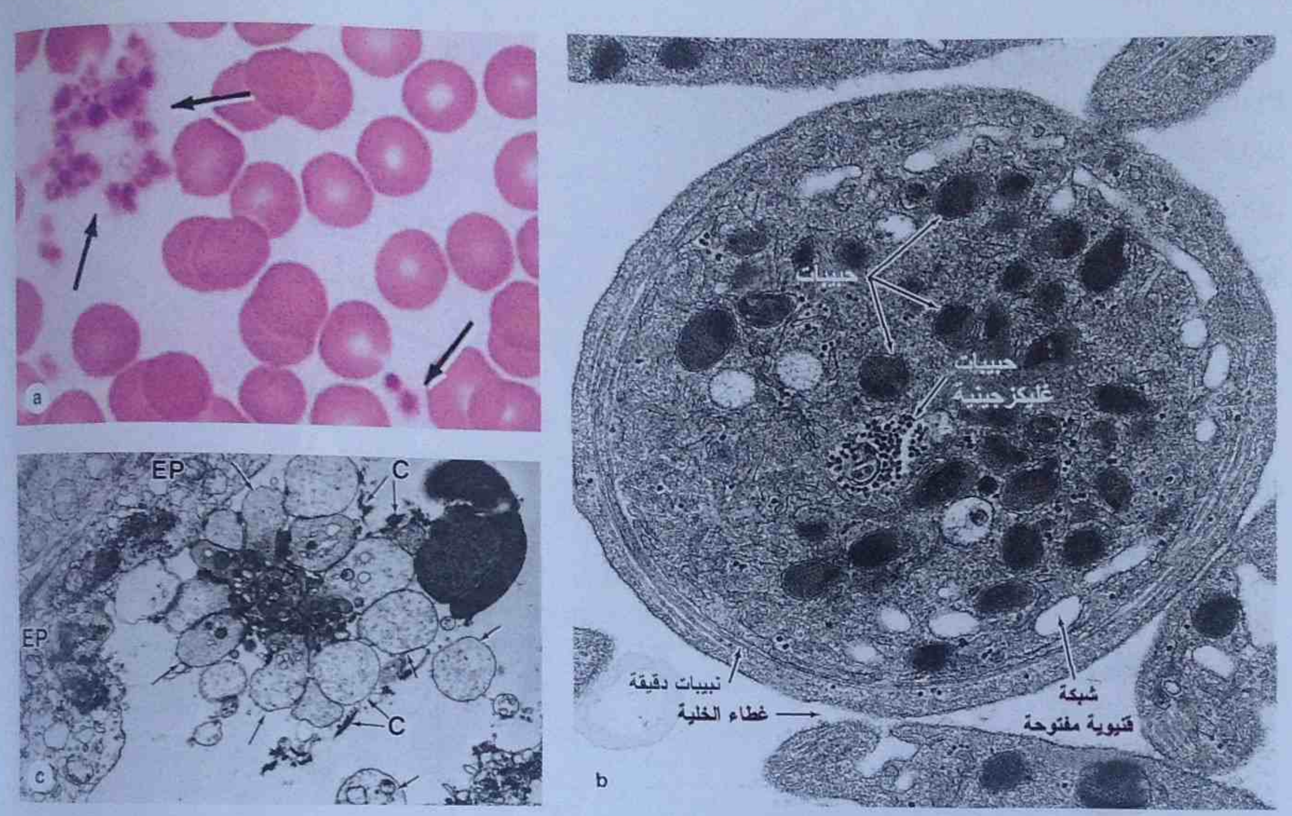
الصفيحات الدموية (الخلايا المخثرة)

Platelets (Thrombocytes)

خلايا خالية من النواة ذات شكل يشبه القرص قطرها 2-4 µm. تنشأ من تشدف (تقطع) نهايات الاستطالات الهيولية الممتدة من خلايا عملاقة متعددة النوى تدعى **خلايا النواء** Megakaryocytes في نقي العظم (الفصل 13). تساعد الصفيحات الدموية في تحلط الدم وترميم الشقوق أو التسرب من جدران الأوعية الدموية مما يمنع فقدان الدم. يتراوح عدد الصفيحات الدموية 200,000-400,000 صفيحة/ميكروليتر وتتميز بفترة حياة قصيرة تبلغ 10 أيام.



الشكل 12-12: الوَحيدات. خلايا غير محببة كبيرة الحجم بقطر 20-20 µm تجول في الدم كخلايا سليفة للبلاعم وخلايا أخرى لمنظومة الوَحيدات البلعمية. (**a**، **b**، **c** و**d**) صور مجهرية للوَحيدات، تبدو نواها غير مركزية مسننة بشكل الكلية أو حرف U. a تكبير 1500 صبغة Giemsa، d وb تكبير 1500 صبغة Wright. (**e**) صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ لهيولى خلية وحيدة يبين وجود جهاز غولجي (G) ومتقدرات (M) وجسيمات حالة أو حبيبات لازوردية (A) وبعض من جسيمات ريبية حرة (R) وشبكة هيولية خشنة غير متطورة. تكبير 22,000.



الشكل 12-13: الصفيحات. قطع (أجزاء) خلوية بقطر 2-4 µm تنشأ من خلايا نواءة في نقي العظم. تتمثل وظيفتها الأساسية بتحرير سريع لمحتويات حبيباتها عند التصاقها بالكولاجين (أو المكونات الأخرى خارج بطانة الأوعية الدموية) لبدء عملية تشكل الخثرة وخفض فقدان الدم من الجملة الوعائية. (**a**) تبدو الصفيحات الدموية (أسهم) في مسحات الدم غالباً على شكل تكدسات (تجمعات). تُبدي الصفيحات المفردة منطقة من قسيم شفاف خفيف التلون يحيط بقسيم حبيبي داكن مركزي يحتوي حبيبات غشائية. صبغة Wright، تكبير 1500. (**b**) صورة بالمجهر الإلكتروني لصفيحة دموية نموذجية تبين جهازاً من نبيبات دقيقة وخيوط الأكتين قرب الجزء المحيطي للحفاظ على الشكل إضافة إلى وجود جهاز قنيوي من حويصلات متواصلة مع الغشاء. يحتوي القسيم الحبيبي المركزي على غليكوجين وحبيبات إفرازية من أنواع مختلفة. (**c**) مقطع بالمجهر الالكتروني النافذ يبين صفيحات دموية ملتصقة بالكولاجين (C)، عند التصاقها بالكولاجين تحرر حبيباتها بالإحراج الخلوي إلى شبكة قنيوية تسمح بإفراز سريع جداً للعوامل المشاركة في تجلط الدم. الصفيحات المتروعة الحبيبات (أسهم) تبقى مجتمعة حتى يتم طرح محتوياتها. تشارك بروتينات أخرى في تجلط الدم قادمة من بلازما الدم ومن الاستطالات الهيولية للخلايا البطانية المجاورة (EP). البنية الداكنة في الجزء اليميني من الشكل كرية حمراء. تكبير 7500.

تظهر الصفيحات الدموية في المسحات الدموية الملونة على شكل تجمعات. تحتوي كل صفيحة على نطاق محيطي شفاف ذي لون أزرق خفيف يعرف **بالقسيم الشفاف** Hyalomere وجزء مركزي يحتوي على حبيبات داكنة اللون تعرف **بالقسيم الحبيبي** Granulomere (الشكل 12-13).

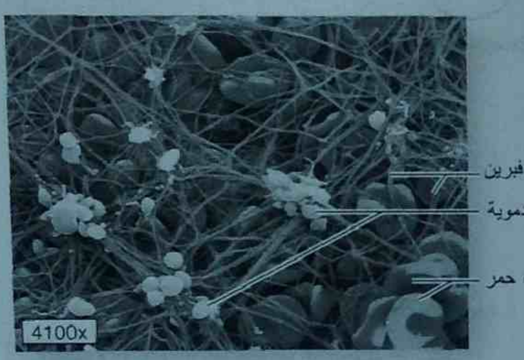
يتوضع غطاء غني بالغليكوزأمينوغليكانات والبروتينات السكرية خارج غشاء الصفيحات بسماكة 15-20 nm مسؤول عن التصاق الصفيحات. تظهر دراسات المجهر الإلكتروني (الشكل 12-13) في محيط الصفيحة وجود **حزمة هامشية** Marginal bundle مكونة من نبيبات دقيقة وخيوط دقيقة تساعد في المحافظة على الشكل البيضاوي للصفيحة. يوجد في القسيم الشفاف شبكتان من القنوات الغشائية: **جهاز قنيوي مفتوح** Open canalicular system من حويصلات تتصل مع انغمادات الغشاء الخلوي تعمل على تسهيل التقاط العديد من العوامل كالفيبرينوجين والسيروتينين من البلازما، **وجهاز نبيبي كثيف** Dense tubular system من أنابيب حويصلية غير منتظمة تنشأ من الشبكة الهيولية وتختزن Ca^{2+}. يعمل هذان الجهازان الغشائيان معاً في تسهيل الإحراج الخلوي السريع للغاية للبروتينات من

الصفائح (زوال الحبيبات) عند التصاقها مع الكولاجين والمواد الأخرى خارج خلايا البطانة الوعائية.

يحتوي القسيم الحبيبـي المركزي على العديد من حبيبات غشائية ومجموعات متناثرة من المتقدرات والغليكوجين (الشكل 12-13). **حبيبات دلتا** الكثيفة الكترونياً التـي يبلغ قطرها 250-350 nm تحتوي على ADP، ATP والسيروتونين (5-هيدروكسي تربتامين) التـي تم أخذها من البلازما. **حبيبات ألفا** أكبر حجماً (قطرها 300-500 nm) وتحتوي **عامل نمو ذا المنشأ الصفيحي** (**عامل مشتق من الصفيحات**) Platelet-derived growth factor وعامل الصفيحات 4، والعديد من البروتينات الصفيحية النوعية. معظم الحبيبات الملونة التـي تشاهد بالمجهر الضوئي في الصفيحات الدموية هي حبيبات ألفا. توجد حويصلات صغيرة ذات قطر 170-250 nm تحتوي على أنزيمات حالة يطلق عليها **حبيبات لمدا** Lambda granules.

يمكن تلخيص دور الصفيحات الدموية في السيطرة على النـزف كما يلي:

- **التكدس (التجمع) الأولي** Primary aggregation: تؤدي إصابات بطانة الأوعية المجهرية الشائعة الحدوث إلى تجمع الصفيحات الدموية على الكولاجين بوساطة بروتينات رابطة للكولاجين توجد على أغشية الصفيحات الدموية لذا تتشكل **سدادة صفيحية** Platelet plug كخطوة أولى في وقف النـزيف الدموي (الشكل 12-13c).
- **التكدس (التجمع) الثانوي** Secondary aggregation: تقوم الصفيحات الدموية في السدادة الصفيحية بتحرير بروتينات سكرية التصاقية وADP وكلاهما محرض قوي على تجمع الصفيحات مما يؤدي إلى زيادة حجم السدادة الصفيحية.
- **تخثر الدم** Blood coagulation: في أثناء التكدس الصفيحي، يساهم **الفيبرينوجين** Fibrinogen من بلازما الدم وعامل **فون فيليبراند** Von Willebrand factor وعوامل أخرى من الخلايا البطانية المتضررة وعوامل متعددة من الصفيحات الدموية بتسريع تفاعل سلسلة من البروتينات المصورية لتعطي مركباً مبلمراً يدعى **الفيبرين** Fibrin. يشكل الفيبرين شبكة ثلاثية الأبعاد من الألياف تحتجز كريات الدم الحمراء والصفيحات الدموية لتشكل **خثرة دموية** Blood clot أو **جلطة** Thrombus (الشكل 12-14).



الشكل 12-14: خثرة الفيبرين. يؤدي الرض الخفيف أو الثانوي للأوعية الدموية في الجملة الوعائية الصغيرة والذي يحدث بشكل روتينـي في الأشخاص النشطين إلى تشكل خثرة فيبرينية بشكل سريع. صورة بالمجهر الالكترونـي الماسح تُظهر شبكة من مركبات بروتينية متعددة، مكونة بشكل أساسي من الفيبرين الذي يحتجز كريات حمراء وصفيحات دموية خالية من الحبيبات. لاحظ صفيحات دموية بمراحل مختلفة من زوال الحبيبات. تنمو الخثرة حتـى يتوقف خسارة الدم من الجملة الوعائية. بعد ترميم جدار الوعاء تزول الخثرات الفيبرينية بالتحلل البروتينـي نتيجة عمل أنزيم البلازمين الذي يُنتج موضعياً وهو من الأنزيمات المحللة للبروتينات غير النوعية.

- **انكماش الجلطة أو تراجع الجلطة** Clot retraction: تنكمش الجلطة الدموية التـي تغلق لمعة الوعاء الدموي بشكل خفيف نتيجة تفاعل الأكتين والميوزين الصفيحي.
- **زوال الجلطة** Clot removal: يتم ترميم جدار الوعاء الدموي بنسيج جديد وتُزال الجلطة بعدها بشكل أساسي عن طريق الأنزيم الحال لبروتين **البلازمين** Plasmin الذي يتشكل باستمرار نتيجة التأثير الموضعي لمنشطات مولد البلازمين المفرزة من الخلايا البطانية على مولد البلازمين في بلازما الدم. تساهم أيضاً الأنزيمات المفرزة من حبيبات لمدا في زوال الجلطة.

التطبيق الطبي

يوجد نوعان متماثلان سريرياً من **الناعور** B Hemophilia و A يختلفان في عوز عامل الناعور فقط وكلاهما تسببه مورثة متنحية شاذة مرتبطة بالجنس. لا يتجلط الدم في الحالة الطبيعية في الأشخاص المصابون بالناعور. ويستغرق وقتاً طويلاً وينزف الأشخاص المصابين بالناعور بشدة بعد إصابة متوسطة الضرر كجرح في الجلد وقد يؤدي للموت في التأذي الشديد. تحتوي البلازما الدموية لمرضى الناعور A على العامل الثامن أو أنها تحتوي على عامل ثامن فيه خلل وهو أحد البروتينات البلازمية المسؤولة عن تشكل الفيبريـــن. يتميز الناعور B بخلل في العامل التاسع. يلاحظ في حالات الإصابة الشديدة انعدام تجلط الدم ونزف تلقائي في تجاويف الجسم كالمفاصل الكبيرة والمسالك البولية. عموماً يصاب الذكور فقط بنمط A لأن المورثة المتنحية للعامل الثامن موجودة على الصبغي X. قد تملك الإناث خللاً في الصبغي X ولكن الصبغي الآخر طبيعي. تصاب الإناث بالناعور فقط في حال وجود المورث المتنحي على كلا صبغي X وهي حالة نادرة ولكن يمكن للمرأة أن تنقل المرض إلى أطفالها الذكور في حال وجود عيب على الصبغي X.

تَكَـوُّنُ الـــدم Hemopoiesis

الخلايا الجذعية وعوامل النمو والتمايز	**نضج الخلايا المحببة**
الخلايا الجذعية متعددة الإمكانيات المكونة الدم	**نضج الخلايا غير المحببة**
الخلايا النسيلة والسليفة	الوَحيدات
نقي العظم	اللمفاويات
نضج الكريات الحمر	**منشأ الصفيحات الدموية**

تمتلك خلايا الدم الناضجة دورة حياة قصيرة نسبياً لذا يجب أن تُستبدل باستمرار بأنسال خلايا جذعية تتكون في الأعضاء المكونة للدم. تنشأ الخلايا الدموية في مراحل التكون الجنينـــي المبكر من الأديم المتوسط في كيس المح، يقوم الكبد المتطور والطحال بتكوين خلايا الدم في الثلث الثانـــي من الحمل. يتطور نقي العظم في التجاويف اللبية لمكونات الهيكل العظمي التـــي بدأت بالتعظم ويصبح النقي عضواً رئيسياً في تكوين النسيج الدموي في الثلث الثالث من الحمل.

تنشأ الكريات الحمر والبيضاء المحببة والوَحيدات والصفيحات الدموية من خلايا جذعية موجودة في نقي العظام بعد الولادة وفي مرحلة الطفولة. يدعى نشوء ونضج هذه الخلايا على التوالي **تَكَوُّنُ الحمر** Erythropoiesis **وتَكَوُّنُ البيضاء المحببة** Granulopoiesis **وتَكَوُّنُ الوَحيدات** Monocytopoiesis **وتَكَوُّنُ الصفيحات الدموية** Throm-brocytopoiesis. يحدث **تَكَوُّنُ اللمفاويات** Lymphopoisis في نقي العظم والأعضاء اللمفاوية التـــي تهاجر إليها الخلايا السليفة لتوليد أنواع اللمفاويات الرئيسة.

قبل وصول الخلايا إلى مرحلة النضج وخروجها إلى الدورة الدموية فإنها تمر بمراحل خاصة من التمايز والنضج. نظراً لاستمرار تمايز ونضج خلايا الدم فعادة ما يشاهد في المسحات الدموية أو نقي العظام خلايا في مراحل النضج والتمايز.

الخلايا الجذعية وعوامل النمو والتمايز

Stem Cells, Growth Factors, & Differentiation

الخلايا الجذعية هي **خلايا متعددة الطاقات** (الإمكانيات) Pluripotential cells تستطيع الانقسام بشكل غير متناظر وتجدد نفسها. تبقى بعض الخلايا الوليدة الناتجة كخلايا جذعية بينما تشكل بعضها الآخر أنماطاً من خلايا نوعية متمايزة غير عكوسة. يوجد عدد ثابت من الخلايا الجذعية متعددة الطاقات مخزنة في بركة النقي Pool. تُستبدل الخلايا التـــي خضعت لعملية تمايز بخلايا وليدة من بركة النقي.

يمكن عزل الخلايا الجذعية باستخدام أضداد موسمة بمادة متألقة من خلال تحديد مستضدات نوعية على سطح الخلية باستخدام جهاز فرز الخلايا المُفعلة بمادة متألقة Fluoresceuce-activated cell-sorting (FACS) يطلق أيضاً عليه جهاز Flow cytometry أي جهاز فرز الخلايا الانسيابـــي. تسمح دراسة الخلايا الجذعية بتقنيات تجريبية بتحليل عملية تكون خلايا الدم في الجسم الحي وأنابيب الاختبار.

في الجسم الحي *In vivo* يُحقن نقي عظم فئران تخربت خلايـــاها المكونة للدم نتيجة التعرض لإشعاعات مميتة بنقي

عظم من فئران طبيعية متبرعة. تبدأ خلايا نقي العظم المزروعة في الحيوانات المحقونة بتطوير مستعمرات من خلايا مكونة للدم في تجاويف نقي العظم والطحال. أدى نجاح هذه التجارب إلى تطوير استزراع نقي العظم والذي يستخدم حالياً لمعالجة اضطرابات تكون الدم الخطيرة.

في أنابيب الاختبار *In vitro* يتم استزراع طبقة خلايا مشتقة من سدى نقي العظم في وسط مغذٍّ شبه صلب أو بعوامل نمو بروتينية تنتجها خلايا نقوية من السدى. تؤمن هذه الطرائق ظروفاً بيئية مجهرية ملائمة مشابهة للظروف الطبيعية في الجسم الحي لتحفيز نمو وتمايز الخلايا الجذعية المكونة للدم.

الخلايا الجذعية متعددة الإمكانيات المكونة الدم

Puripotential Hematopoietic Stem Cells

يعتقد بأن جميع خلايا الدم تنشأ من نوع واحد من خلية جذعية في نقي العظم وتدعى **الخلية الجذعية متعددة الطاقات** Puripotential stem cell لكونها تستطيع إنتاج جميع خلايا الدم (الشكل 13-1). تتكاثر هذه الخلايا وتشكل نوعين رئيسين من سلاسل خلوية Cell lineages: **سلسلة خلايا لمفاوية** Lymphoid cells **وسلسلة خلايا نقوية** Myeloid cells تتطور في النقي إلى كريات بيضاء محببة ووحيدات وخلايا النواء. تهاجر الخلايا اللمفاوية في المراحل التطورية المبكرة من نقي العظم إلى التوتة أو إلى العقد اللمفاوية والطحال والبنى اللمفاوية الأخرى حيث تتكاثر وتتمايز فيها (راجع الفصل 14).

الخلايا النسيلة والسليفة

Progenitor & Precursor Cell

تعطي الخلايا الجذعية المتكاثرة خلايا وليدة ذات كوامن ضعيفة تدعى **خلايا نسيلة أو وحدات مشكلة للمستعمرات** Colony-forming units (CFUs) لكونها تعطي مستعمرات لنوع واحد من الخلايا عندما تزرع أو تحقن في الطحال.

يوجد أربعة أنواع من النسائل/المستعمرات:

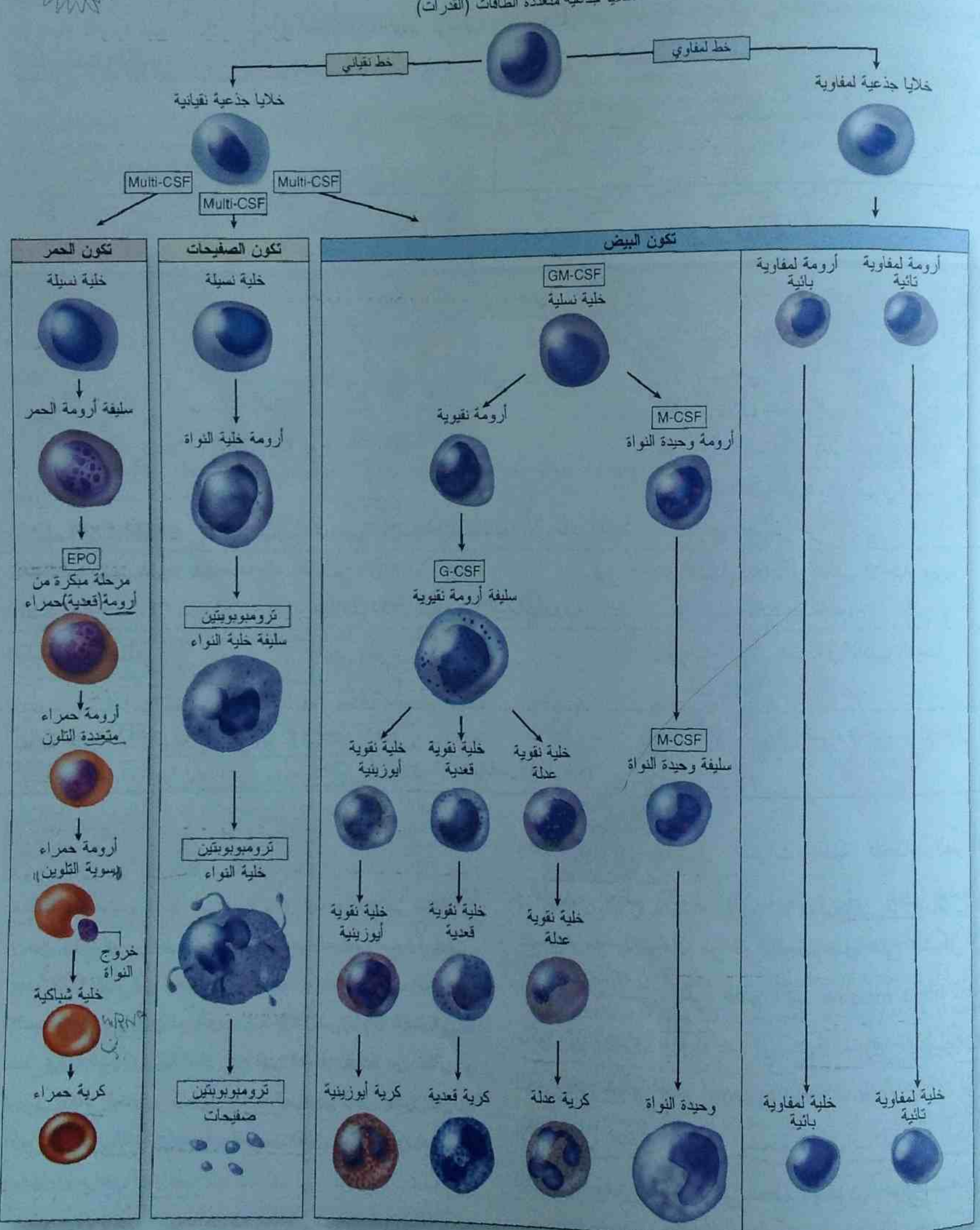
- سلسلة الكريات الحُمْر من الوحدة المشكلة لمستعمرة الكريات الحمر CFU-E.
- سلسلة الصفيحات الدموية من الوحدة المشكلة لمستعمرة خلايا النواء CFU-Meg.
- سلسلة الوَحيدات والخلايا المحببة من الوحدة المشكلة لمستعمرة الوَحيدات والخلايا المحببة CFU-GM.
- سلسلة لمفاوية من الوحدة المشكلة لمستعمرة اللمفاويات CFU-L.

تنتج جميع النسائل/ **خلايا سليفة** precursor cell أو **أرومات** blasts تتمايز صفاتها الشكلية معطية أنواعاً من الخلايا تصبح ناضجة فيما بعد (الشكل 13-1). بالمقابل لا يمكن التمييز أو التفريق شكلياً بين الخلايا الجذعية والخلايا النسلية لكونهما يشبهان إلى حد كبير الخلايا اللمفاوية الكبيرة. تتكاثر الخلايا الجذعية بمعدل كافٍ للمحافظة على تجمعاتها الصغيرة نسبياً. يزداد معدل انقسام الخلايا النسلية والخلايا السليفة وينتج عنها أعداد كبيرة من الخلايا المتمايزة والناضجة (تقدر بنحو 3×10^9 كرية حمراء و0.85×10^9 كرية بيضاء محببة لكل 1 كغ من وزن نقي العظم يومياً عند الإنسان). تستطيع الخلايا النسلية التكاثر بشكل غير متناظر لإنتاج خلايا نسلية وسليفة بينما تنتج الخلايا السليفة خلايا في طريقها إلى التمايز.

يعتمد تَكَوُّن الدم على الظروف البيئية المجهرية الملائمة وعلى وجود عوامل النمو الصماوية ونظيرة الصماوية. تشغل الخلايا السدودية (الداعمة) والمطرق خارج الخلوي في الأعضاء المكونة للدم جزءاً كبيراً من البيئة المجهرية والتـــي تشكل عشاً للحفاظ على الخلايا الجذعية. تتناقص تدريجياً فعالية تمايز ومقدرة الخلايا على التجدد الذاتـــي في أثناء تَكَوُّن الدم بالمقابل يزداد الانقسام الفتيلي لهذه الخلايا تدريجياً استجابةً لعوامل النمو وتصل إلى ذروتها في منتصف عملية تَكَوُّن الدم. بعد هذه النقطة، ينخفض النشاط الانقسامي وتتطور الصفات الشكلية والنشاط الوظيفي وتصبح الخلايا التـــي تشكلت ناضجة (الجدول 13-1).

عوامل نمو تكون الدم تسمى **مستعمرات عوامل النمو** Colony-stimulating factors (CSF) أو Hematopoietins (poietins)، بروتينات ذات وظائف واسعة في تنشيط التكاثر (نشاط انقسامي) والنضج (معظم الخلايا النسلية والسليفة) وتساعد في تمايز الخلايا الناضجة وتعزز من وظائف

الخلايا الناضجة. قد يقوم عامل نمو واحد بهذه الوظائف الثلاث أو قد تكون بمستويات مختلفة من الشدة لعوامل نمو مختلفة. لقد سمح استنساخ وعزل جينات العديد من عوامل النمو بإنتاج كميات من هذه البروتينات ودراسة تأثيرها في الجسم الحي وأنابيب الاختبار على عملية تكون الدم. يوضح الجدول (13-2) صفات خمسة من عوامل النمو المميزة.



الشكل 13-1: منشأ الخلايا الدموية ومراحل تمايزها. نادراً ما تنقسم الخلايا متعددة الطاقات ببطء للمحافظة على مجموعاتها الخلوية (عددها) وتعطي سلسلتين أساسيتين من الخلايا النسيلة وهي **الخلايا الجذعية اللمفاوية والخلايا الجذعية النيقانية**. تشمل نسيلة الخلية النقويّة خلايا سليفة (أورمات) مكونة للكريات الحمر وللصفيحات الدموية وللخلايا المحببة وللوحيدات. تشكل السلسلة اللمفاوية خلايا مكونة للمفاويات وجزءاً منها في نقي العظم والجزء الأخر في الأعضاء اللمفاوية. **GM-CSF**: العامل المحفز لمستعمرة الخلايا الحبيبية والبلاعم، **M-CSF**: العامل المحفز لمستعمرة البلاعم، **G-CSF**: العامل المحفز لمستعمرة الخلايا الحبيبية، **Multi-CSF**: العامل المحفز لمستعمرة متعدد.

الجدول 13-1: التغيرات في خواص الخلايا المكونة للدم في أثناء التمايز

خلايا ناضجة	خلايا سليفة (أرومات)	خلايا نسيلة	خلايا جذعية
			كمونية
	النشاط الانقسامي		
صفات شكلية نموذجية			
			المقدرة على تحديد الذات
	تأثير عوامل النمو		
متمايزة النشاط الوظيفي			

الجدول 13-2: الصفات الأساسية لخمسة من عوامل النمو المحفزة على عملية تَكَوُّنُ الدم (عوامل تنبيه المستعمرة).

الاســـم	توضع المورث البشري والخلايا المُنتجة	النشاط البيولوجي الأساسي
العامل المحفز لمستعمرات الخلايا المحببة (G-CSF)	صبغي رقم 17 البلاعم، الخلايا البطانية، الأرومات الليفية	- تحفيز تشكل الخلايا المحببة في أنبوب الاختبار والجسم الحي - زيادة استقلاب الخلايا المحببة - تحفيز الخلايا السرطانية (سرطان الدم)
العامل المحفز لمستعمرات الخلايا المحببة والبلاعم (GM-CSF)	صبغي رقم 5 اللمفاويات T، الخلايا البطانية، الأرومات الليفية	يحفز إنتاج الخلايا المحببة والبلاعم في أنبوب الاختبار والجسم الحي
العامل المحفز لمستعمرات البلاعم (M-CSF)	صبغي رقم 5 البلاعم، الخلايا البطانية، الأرومات الليفية	يحفز تشكل البلاعم في أنابيب الاختبار ويزيد من نشاط البلاعم ضد الورم
انترلوكين-3 (IL3)	صبغي رقم 5 اللمفاويات T	يحفز إنتاج الخلايا النقوية في أنابيب الاختبار والجسم الحي
الاريثروبويتين (EPO)	صبغي رقم 7 الخلايا الخلالية في الكلية (القشرة الخارجية)	يحفز إنتاج الكريات الحمراء في أنابيب الاختبار والجسم الحي

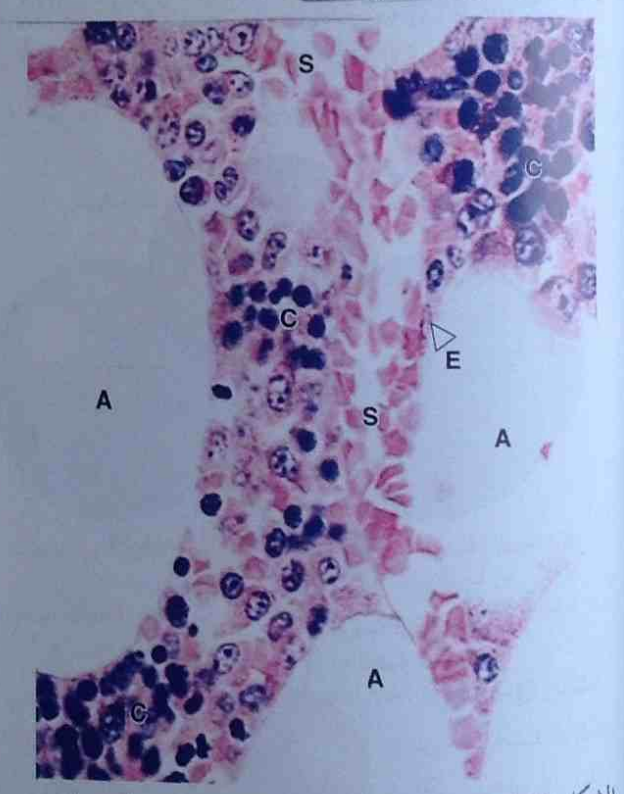
التطبيق الطبي

استخدمت عوامل النمو سريرياً لزيادة الخلايا في نقي العظم وتعداد خلايا الدم. تشمل التطبيقات العلاجية لعوامل النمو: زيادة عدد خلايا الدم في الحالات المرضية أو في ظروف معينة كالمعالجة الكيميائية والتعرض للإشعاعات التي تسبب نقصاً في عدد خلايا الدم، وزيادة استزراع نقي العظم بكفاءة من خلال تعزيز التكاثر الخلوي، وتعزيز مناعة المرضى الذين يعانون من الأمراض السرطانية والمعدية وأمراض نقص المناعة، وتحسين معالجة الأمراض الطفيلية.

نقي العظم Bon Marrow

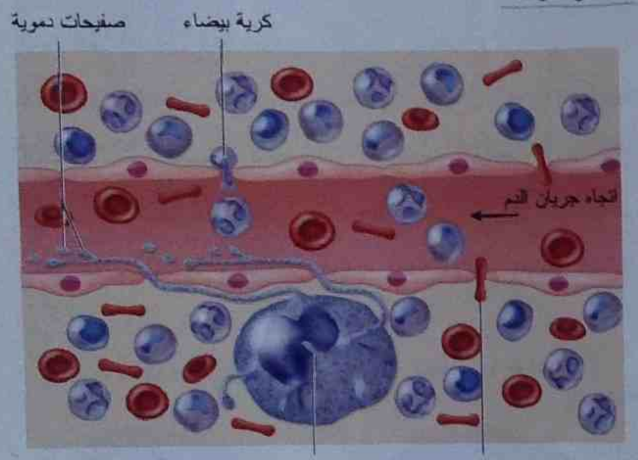
في الظروف الطبيعية، ترتبط عملية إنتاج خلايا الدم في النقي باحتياجات الجسم، فيزداد النشاط عدة أضعاف في وقت قصير. يوجد في القنوات اللبية للعظام الطويلة وتجاويف العظم القنوي (الإسفنجي) نقي عظم وخلايا شحمية. يوجد نوعان من نقي العظم بناء على الشكل في الفحص العيانـــي: **نقي عظم أحمر** Red bone marrow مكون للدم يعزى لونه الأحمر إلى كثرة الدم والخلايا المكونة للدم **ونقي عظم أصفر** Yellow bone marrow يعزى لونه الأصفر إلى امتلائه بالخلايا الشحمية وغياب الخلايا المكونة للدم. في حديثي الولادة نقي العظم ذو لون أحمر ونشيط في إنتاج خلايا الدم ولكن مع نمو الطفل يتحول تدريجياً إلى الأصفر. يُستبدل نقي العظم الأصفر بنقي عظم أحمر تحت ظروف معينة كحالات النـــزف الشديد وحالات عوز الأكسجين.

يتألف نقي العظم الأحمر (الشكل 13-2) من **نسيج سدوي** (داعم) **وحبال من خلايا أو جزر مكونة للدم وأشباه جيوب دموية**. يتكون النسيج السدوي من شبكة من أرومات ليفية متخصصة تدعى خلايا شبكية Reticular cell أو خلايا برانية وشبكة دقيقة من ألياف شبكية تحتوي في داخلها على خلايا مكونة للدم وبلاعم. يحتوي مطرق نقي العظم على كولاجين نمط I وبروتيوغليكانات وفيبرونكتين ولامينين. يتفاعل البروتين السكري الأخير (لامينين) مع الأنتغرينات لربط الخلايا بالمطرق.



الشكل 13-2: نقي العظم الأحمر (مرحلة النشاط في تكون الدم). يحتوي النقي الأحمر على خلايا دهنية والعديد من التسائل الخلوية وهو فعال في تكوين خلايا الدم. لفحص نقي العظم تجرى مقاطع نسيجية في العظم أو من خلال خزعات نسيجية، كما يمكن دراسة خلاياه عن طريق المسحات. يتكون النقي من أشباه جيوب دموية توجد بين النسيج السدوي الذي يحتوي خلايا أورمية ليفية شبكية متخصصة وشبكة مطرق خارج خلوي. تفرز الخلايا الشبكية العديد من العوامل المحفزة لتشكل المستعمرات ونسيج داعم (سدوي) يشكل البيئة المجهرية للمحافظة على الخلايا الجذعية المكونة للدم وعلى تكاثرها وتمايزها. يظهر المقطع مكونات النقي الأحمر. إن أشباه الجيوب الدموية (S) المحتوية على كريات حمر محاطة بنسيج سدودي فيه خلايا شحمية (A) وجزر أو حبال (C) من خلايا مكونة للدم. الخلايا البطانية في أشباه الجيوب الدموية (E) رقيقة جداً. إن معظم الخلايا الشبكية وتسائل الخلايا المكونة للدم يصعب تمييزها بدقة في المقاطع النسيجية الروتينية لنقي العظم. تكبير 400، صبغة (H&E).

تتكون **أشباه الجيوب** من طبقة غير مستمرة من خلايا بطانية. تدخل الخلايا الدموية المتمايزة من الحبال المكونة لخلايا الدم إلى مجرى الدم عبر ثقوب خلايا البطانية (الشكل 13-3). يعد نقي العظم الأحمر مكاناً لبلعمة الخلايا الدموية البالية بوساطة البلاعم وأيضاً مخزن للحديد الناتج عن تحطيم الهيموغلوبين.



الشكل 13-3: الجيبانات البطانية في النقي النشيط. رسم تخطيطي يوضح كريات حمراء وبيضاء وصفيحات دموية ناضجة [حديثة التشكل] في النقي تدخل إلى مجرى الدم من خلال شعيرية جيبانية بطانية. نظراً لعدم قدرة الكريات الحمر على الهجرة عبر جدران الشعيرات الجيبانية بشكل فعال بخلاف الكريات البيضاء، لذا يعتقد دخولها بالتدرج الضغطي عبر الجيبانات. تعبر الكريات البيضاء جدار الجيبانات من خلال نشاطها الذاتـي وعلى ما يبدو تعبر جميع خلايا الدم من خلال الثقوب الموجودة بين الخلايا البطانية. تشكل خلايا النواء استطالات رقيقة (سليفة الصفيحات) تخترق الثقوب بين الخلايا البطانية لتتحرر الصفائح من نهاياتها.

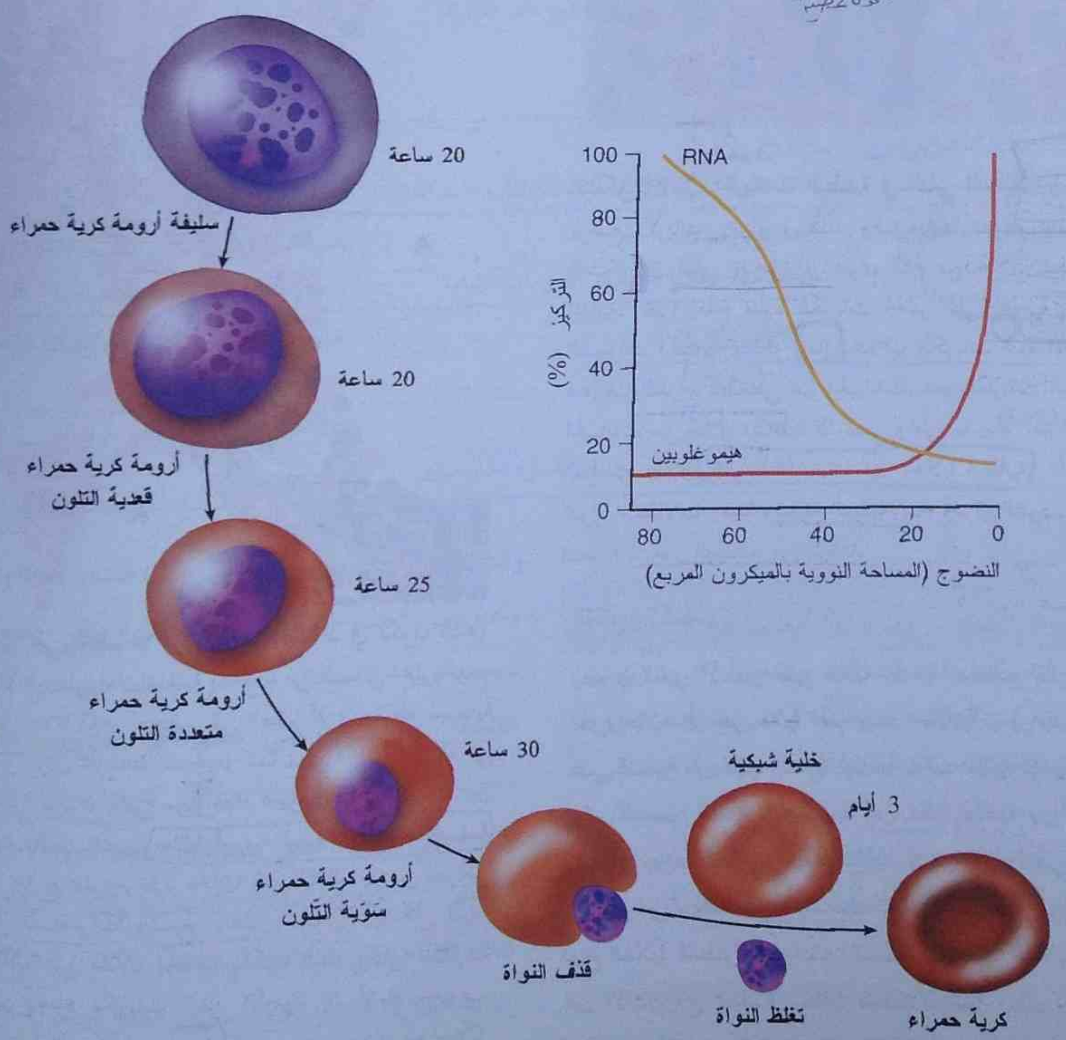
التطبيق الطبي

يحتوي النقي الأحمر على خلايا جذعية تستطيع إنتاج أنسجة أخرى بالإضافة إلى خلايا الدم. ونظراً لكونها تتميز بقدرة عالية على التمايز فإن لهذه الخلايا إمكانية توليد خلايا متخصصة لا يمكن للجسم رفضها لأنها ناتجة عن خلايا جذعية من الشخص ذاته. لإجراء ذلك يتم جمع خلايا جذعية من النقي الأحمر وتزرع في أوساط مغذية مناسبة لتحفيز تكاثرها وتمايزها إلى نوع الخلايا المطلوب زراعته. تستخدم بعد ذلك الخلايا الناتجة عن الاستزراع لاستبدال خلايا محددة مصابة بخلل وفي هذه الحالة فإن الشخص المتبرع والمستقبل نفسه وبذلك يكون التوافق النسيجي كاملاً مع انعدام احتمالية الرفض. على الرغم من أن هذه الدراسات ما تزال في البداية في حيوانات التجارب إلا أن لها انطلاقة واعدة في المعالجات السريرية.

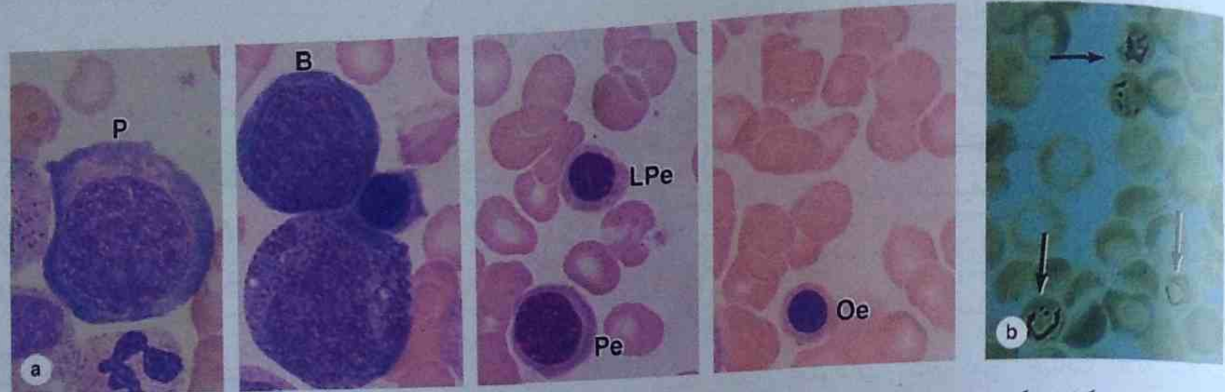
نضج الكريات الحمر

Maturation of Erythrocytes

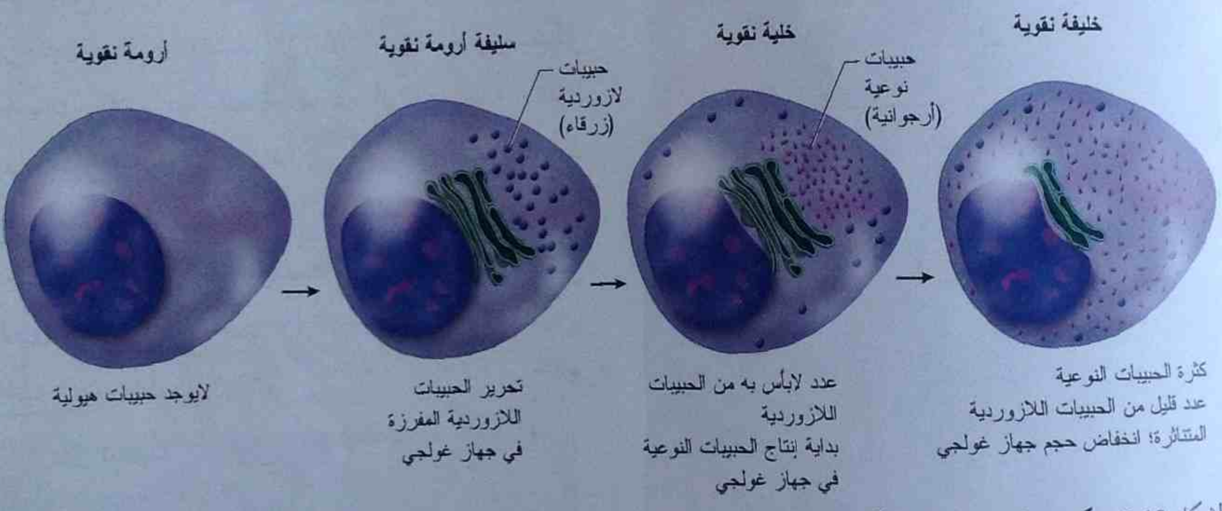
الخلية الناضجة هي خلية تمايزت إلى مرحلة تمتلك فيها القدرة على القيام بوظائفها النوعية. تتضمن عملية نضج الكريات الحمر تصنيع الهيموغلوبين وتشكيل جسيمات صغيرة قرصية مقعرة الوجهين عديمة النواة. تخضع الكرية في أثناء نضجها إلى العديد من التغيرات الكبيرة (الشكل 13-4) تتمثل في انخفاض حجم الخلية والنواة وزوال النوية وتكثف الكروماتين حتى تبدو النواة نقطية المظهر (متغلظة) ولتخرج بعدها من الخلية. يلاحظ نقص تدريجي في عدد الجسيمات الريبية (انخفاض قعدية الخلايا) مع زيادة تلقائية في كمية الهيموغلوبين (بروتين حامضي) في الهيولى، بالإضافة إلى اختفاء المتقدرات والعضيات الهيولية الأخرى. تنقسم خلايا **سليفة الأرومة الحمراء** Proerythroblast من ثلاثة انقسامات خيطية إلى خمسة لتشكيل كريات حمراء ناضجة. تستغرق عملية تطور الكرية الحمراء من أول خلية يمكن تمييزها إلى تحرر **الخلايا الشبكية** Reticulocytes في الدم ما يقارب الأسبوع. يحفز البروتين السكري الإريثروبويتين Erythropoietin، عامل نمو مفرز من الكلية يحفز على إنتاج RNA الرسول لبروتين الغلوبين Globin، أي الجزء البروتيني في الهيموغلوبين، الضروري لتشكل الكريات الحمر.



الشكل 13-4: ملخص نضج الكريات الحمر. يبين التغير اللوني المستمر في الهيولى استمرار انخفاض التلون القعدي وزيادة تركيز الهيموغلوبين من مرحلة سليفة الكرية الحمراء إلى مرحلة تشكل الكرية الحمراء الناضجة. لاحظ انخفاض تدريجي في حجم النواة وزيادة تكثف الكروماتين يتبعه خروج النواة النقطية (المتغلظة). تشير الأوقات إلى متوسط فترة كل مرحلة من مراحل نضج الكرية الحمراء. يمثل الشكل البياني إلى تركيز 100% وهي أعلى تركيز للهيموغلوبين وRNA .



الشكل 13-5: تكوّن الكريات الحمر. السلائف الأساسية للكريات الحمر. (a) صورة مجهرية تبين سليفة أرومات الحمراء كبيرة جداً (A) وأرومة كريات حمر قعدية صغيرة الحجم (B) فيها هيولى قعدية جداً وأرومات حمراء متعددة الألوان تموذجية وأرومات حمراء متعددة الألوان متأخرة (PE وLPE) فيها مناطق هيولية قعدية وحمضية وأرومات حمراء سوية أو متماثلة اللون صغيرة الحجم (OE) ذات هيولى شبيهة بهيولى الكريات الحمر الناضجة. تكبير 400، صبغة Wright. (b) صورة مجهرية تحتوي على خلايا شبكية (أسهم) لم تفقد الجسيمات الريبية الحرة بشكل كامل لاستخدامها في تصنيع الغلوبين كما كشف عنه بملون RNA. تكبير 1400، صبغة كريسيل الأزرق اللامع.



الشكل 13-6: تكون الخلايا المحببة: تشكل الحبيبات. رسم تخطيطي يوضح سلسلة التغيرات الهيولية في أثناء نضج الكريات المحببة من الأرومات النَّقَوِيَّة. تتشكل الجسيمات الحالة أو الحبيبات اللازوردية ذات اللون الأزرق في مرحلة سَليفَةُ الأرومَةِ النِّقْوِيَّة بينما تتشكل الحبيبات النوعية ذات اللون الأرجوانـــي لكل نوع من الكريات المحببة في مرحلة الخلايا النِّقَوِيَّة. يكتمل تشكل جميع الحبيبات في مرحلة خَلِيفَةُ النِّقَوِيَّة عندما يبدأ تجعد النواة.

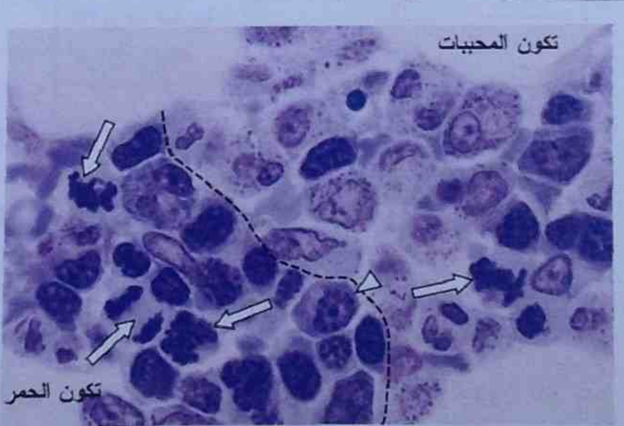
تعد **سليفة الأرومة الحمراء** Proerythroblast (**الشكل 13-5**) أولى الخلايا التـــي يمكن تمييزها في سلسلة تشكل الكريات الحمر (الشكل 13-5)، وهي خلايا كبيرة تحتوي على كروماتين شريطي مفكك ونوية وهيولى قعدية. تتميز المرحلة التالية بتشكل **الأرومات الحمراء القعدية** Basophilic erythroblasts هيولاها شديدة التلون بالملونات القعدية وذات نواة كثيفة ونوية غير مرئية. تعود قعدية هذين النوعين من الخلايا إلى وجود أعداد كبيرة من الجسيمات الريبية المتعددة المسؤولة عن تصنيع الهموغلوبين.

يتم خلال المرحلة التالية يزداد حجم الخلية وتقل الجسيمات الريبية وتمتلئ بعض مناطق من الهيولى بالهيموغلوبين لذا تبدو المناطق ذات تلون حامضي وقعدي مما يعطيها شكل متعدد الألوان وتعرف **الأرومات الحمراء متعددة الألوان** Polychromatophilic erythroblasts. يستمر في المرحلة التالية حجم الخلية بالتناقص والنواة بالتكثف وتبدو الهيولى متجانسة حامضية التلون لذا تدعى **الأرومات الحمراء السوية أو متماثلة اللون** Orthochromatophilic erythroblasts. يتم في مرحلة متأخـــرة طرح النواة من الخلية وابتلاعها عن

طريق البلاعم. تبقى أعداد صغيرة من الجسيمات الريبية المتعددة في الخلية وتظهر بصبغة أزرق الكريزيل اللامع كشبكة وتدعى خلايا شبكية Reticulocytes. تعبر الخلايا الشبكية إلى مجرى الدم وتشكل 1% من الكريات الحمراء وتفقد الجسيمات الريبية وتصبح كريات حمراء ناضجة.

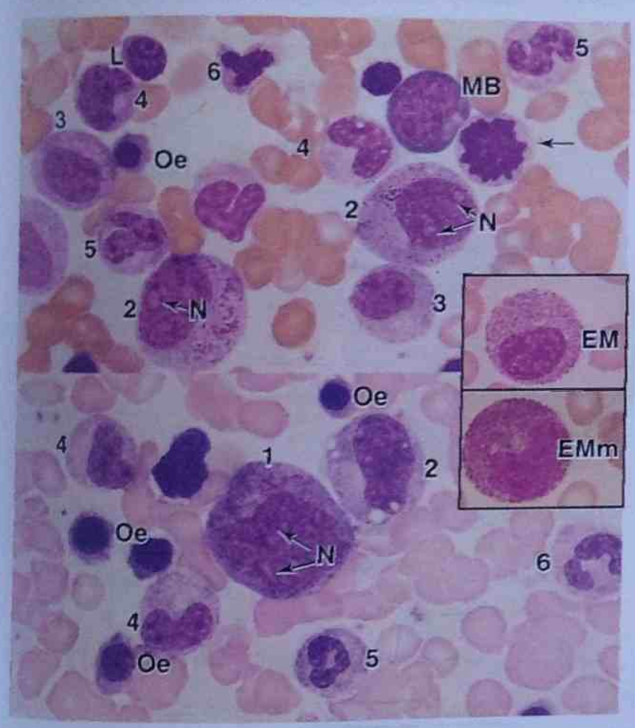
نضج الخلايا المحببة Maturation of Granulocytes

تتميز عملية نضج الخلايا المحببة بتغيرات هيولية تتمثل بتصنيع عدد من البروتينات تتراكم في الحبيبات اللازوردية والحبيبات النوعية Azurophilic and Specific Granules. يتم تصنيع البروتينات في الشبكة الخشنة وجهاز غولجي على مرحلتين متتاليتين (الشكل 13-6): مرحلة أولى: تتشكل الحبيبات اللازوردية التي تحتوي أنزيمات حالة وتتلون بصبغات قاعدية وهي متشابهة إلى حد ما في جميع الكريات البيضاء المحببة الثلاث. مرحلة ثانية: يحدث تغير في نشاط جهاز غولجي لتركيب بروتينات الحبيبات النوعية والتي تختلف محتوياتها وخواصها في كل نوع من أنواع الخلايا المحببة الثلاثة (الشكل 13-7).



الشكل 13-7: تطور الكريات الحمراء والخلايا المحببة في نقي العظم. تتطور الخلايا السليفة لمختلف نسائل الخلايا المكونة للدم بجانب بعضها وتختلط خلاياها في جزر أو حبال خلوية في نقي العظم. مقطع بلاستيكي لنقي العظم الأحمر يبين أشكالاً انقسامية (أسهم) وخلية بلازمية (رأس السهم) ومناطق مميزة لتكون الخلايا الحمر والمحببة. معظم الخلايا المحببة غير الناضجة في مرحلة الخلايا النَّقَوِيَّة وتحتوي هيولها على حبيبات لازوردية كبيرة داكنة التلون وحبيبات نوعية صغيرة أقل تلوناً. تكبير 400، صبغة Giemsa.

تعد الأرومات النقوية Myeloblasts أكثر الخلايا غير الناضجة قابلية للتميز في السلاسل النسيج النقوية (الشكل 13-8). تحتوي على كروماتين متناثر دقيق ونوية شاحبة. في المرحلة الثانية تتميز الخلايا السليفة النقوية Promyelocytes بوجود هيولى قعدية وحبيبات لازوردية تحتوي على أنزيمات حالة وبيروكسيداز نقيانـي. تعطى الخلايا السليفة النقوية نتيجة تفعيل مجموعات مختلفة من الجينات ثلاثة سلاسل مختلفة من الخلايا المحببة. تتمثل أول علامة تمايز في الخلايا النقويـة (الشكل 13-9) بزيادة تدريجية في عدد الحبيبات

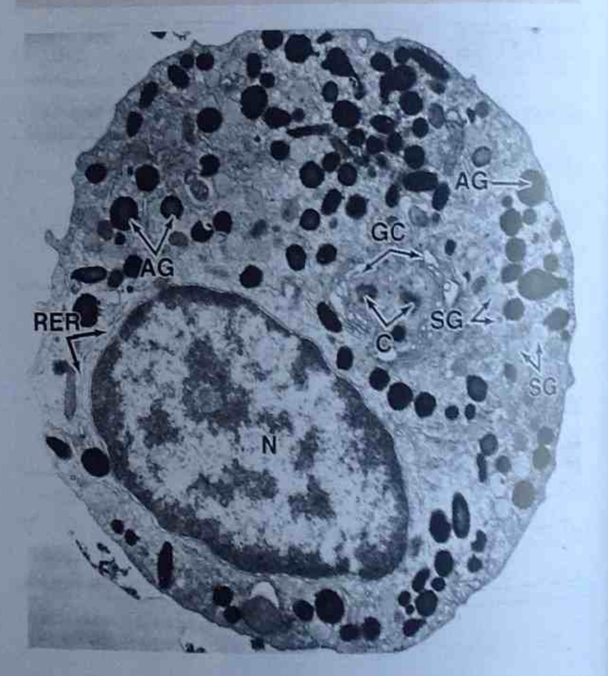


الشكل 13-8: تكون الخلايا المحببة. سلائف الخلايا المحببة الرئيسة. صورتان مجهريتان لمسحتين في نقي العظم تبين خلايا رئيسة لنسيلة الخلايا المحببة العدلة، تظهر الخلايا السليفة النموذجية معلمة حسب التالي: الأرومة النَّقَوِيَّة (MB)، وسليفة الخلايا النَّقَوِيَّة (1)، والخلايا النَّقَوِيَّة (2)، الخلايا النَّقَوِيَّة المتأخرة (3)، الخلايا خليفة النَّقَوِيَّة (4)، والخلايا الشريطية (5)، والخلايا العدلة الناضجة المفصصة (6). تبدو بعض المراحل المبكرة ذات نويات شاحبة (N). تبين الصورة المدرجة خلية نَّقَوِيَّة آيوزينية (EM) وخلية خليفة نَّقَوِيَّة (EMm) تتلون حبيباتها النوعية بشكل مختلف. تتشابه مراحل تطور هذه الخلايا والخلايا القعدية مع العدلات ماعدا تلون حبيباتها النوعية وغياب المرحلة الشريطية. يُشاهد بين الكريات الحمر بعض أورمات حمراء سوية (OE) وخلايا لمفاوية صغيرة (L) وخلية انقسامية (أسهم). تكبير 400، صبغة Wright.

النوعية واحتلالها معظم الهيولى في مرحلة **خلايا خليفةُ النّقويّة** Metamyel-ocyctes. تنضج **الخلايا النقوية العدلة والأيوزينية والقعدية** بتكثف نواها. قبل النضج الكامل فإن الخلايا العدلة تمر بمرحلة وسيطة تتميز بتشكل **خلية شريطية** أو **مأطورة** Stab or Band cell ذات نواة متطاولة ولكنها غير مفصصة.

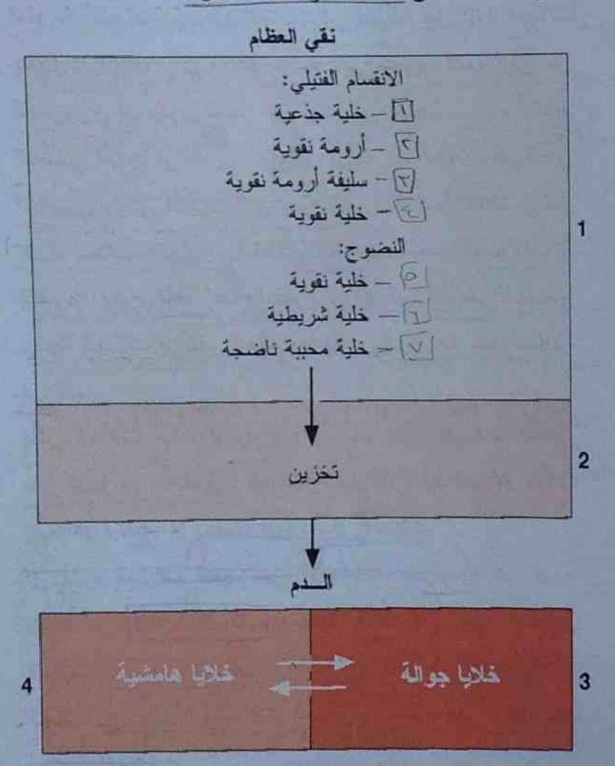
التطبيق الطبي

يدعى ظهور أعداد كبيرة من العدلات غير الناضجة (خلايا شريطية) في الدم زيحان لليسار (انزياح لليسار) Shift to the left ولهذا أهمية سريرية، وعادة ما يشير إلى عدوى جرثومية.



الشكل 13-9: الخلية النّقويّة العدلة. تتشكل حسيمات حالة (حبيبات لازوردية) وحبيبات إفرازية نوعية في مرحلة تشكل الخلايا النّقويّة. تظهر الصورة المجهرية البنية الدقيقة في خلية نَقَويّة عدلة ملونة بالبيروكسيداز، هيولاها تحتوي على حبيبات كبيرة لازوردية إيجابية للبيروكسيداز (AG) وحبيبات نوعية أصغر حجماً سلبية للبيروكسيداز (SG). يظهر تفاعل البيروكسيداز فقط في الخلايا العدلة الحاوية على حبيبات لازوردية ناضجة فقط وسلبـي في الشبكة الخشنة (RER) وصهاريج جهاز غولجي (GC) المتوضعة حول المريكز (C) قرب النواة (N). تكبير 15,000.

تمثل العدلات معظم الخلايا المحببة وتستغرق الأرومات النقوية 11 يوماً لتعطي خلايا عدلة ناضجة تجري في الدم. تحدث تحت الظروف الطبيعية خمسة انقسامات خيطية في مراحل تطور الأرومات النقوية وسليفة الأرومة النقوية والخلايا النقوية العدلة. تمر العدلات في تطورها ونضجها ضمن أربعة أحياز وظيفية وتشريحية معينة في الجسم: حيز تكون الخلايا المحببة في النقي، وحيز التخزين تختزن الخلايا الناضجة في نقي العظم حتـى تحرر حيز مجرى الدم، وحيز هامشي (جداري) تلتصق مجموعة من العدلات بالخلايا البطانية في الوريدات التالية للشعيرات الدموية والأوردة الصغيرة (الشكل 13-10). قد تبقى العدلات في بعض الأعضاء في الحيز الهامشي لعدة ساعات ودون هجرة مباشرة للخلايا من الجملة الوعائية المجهرية.



الشكل 13-10: أحياز العدلات الوظيفية. توجد العدلات في الجسم ضمن أربعة أحياز وظيفية وتشريحية مميزة. يتناسب حجم الأحياز مع عدد الخلايا. **(1)** حيز تَكَوّن الخلايا المحببة. يقسم إلى جزء انقسامي وجزء نضجي. **(2)** حيز التخزين (الاحتياطي) يوجد في نقي العظم ويعمل كحاجز تخزين للعدلات وله القدرة على تحرير أعداد كبيرة من العدلات الناضجة حسب الطلب. **(3)** حيز مجرى الدم (حيز الدوران). **(4)** حيز هامشي يتكون من العدلات غير الجارية ولكنها تلتصق بالخلايا البطانية بوساطة بروتينات السيلكتين للوريدات التالية للشعيرات الدموية وبالأخص في الرئة. يتساوى حجم حيز الدوران والحيز الهامشي ويوجد تبادل دائم بين الحيزين. إن نصف عمر العدلات في هذين الحيزين أقل من 10 ساعات بينما عدلات حيز تكون خلايا الدم وحيز التخزين في 11 يوماً الأول من وجودها نحو 10 أضعاف في حيزي مجرى الدم والهامشي.

تدخل العدلات والخلايا المحببة الأخرى النسيج الضام من خلال الهجرة عبر الارتباطات بين الخلوية الموجودة بين الخلايا البطانية للشعيرات الدموية والوريدات التالية للشعيرات الدموية بالانسلال. يشكل النسيج الضام الحيز الخامس للعدلات حيث تبقى العدلات في النسيج الضام على قيد الحياة لعدة أيام ثم تموت بالموت المبرمج (الاستماتة) بغض النظر فيما أنجزت وظيفتها البلعمية الأساسية أم لا.

التطبيق الطبي

يجب أن يأخذ في الحسبان جميع محتوى الأحياز من العدلات لمعرفة التغيرات في عدد العدلات في الدم.لذا فإن كثرة العدلات Neutrophilia أي زيادة عددها في مجرى الدم، ليس من الضروري أن يكون ناتجاً عن زيادة في إنتاجها. يسبب النشاط العضلي الشديد أو حقن الأدرينالين زيادة عدد العدلات في الحيز الهامشي والتي تتحرك إلى حيز الدورة الدموية حيث يلاحظ كثرة للعدلات دون زيادة في إنتاجها. تسبب الستيروئيدات القشرية (هرمونات غدة الكظر) زيادة في النشاط الانقسامي لسليفة العدلات في نقي العظم مما يؤدي إلى زيادة عدد العدلات في الدم.

تكثر العدلات أيضاً نتيجة لتحرير عدد كبير من العدلات من حيز التخزين النخاعيني. هذا النوع من كثرة العدلات هو مؤقت يتبعه فترة نقاهة لا يحصل فيها تحرير العدلات.

إن كثرة العدلات الناجم عن الإصابات الجرثومية هو نتيجة زيادة في إنتاج العدلات وبقائها قليلاً في حيز التخزين النخاعيني. تظهر في مثل هذه الحالات أشكال (غير ناضجة) من العدلات الشريطية والعدلات السوية وأيضاً خلايا نقيانية في مجرى الدم. إن فترة بقاء العدلات في أثناء الإصابة بالعدوى أطول من فترة بقائها الناتجة عن النشاط العضلي الشديد.

نضج الخلايا غير المحببة

Maturation of Agranulocytes

هناك صعوبة في دراسة خلايا سليفة الوَحيدات واللمفاويات نظراً لعدم احتواء الخلايا على حبيبات هيولية نوعية أو تفصص نووي وكلاهما صفتان تسهل التمييز بين الخلايا الفتية والخلايا الناضجة المحببة. يتم تمييز اللمفاويات والوَحيدات في المسحات الدموية بناء على حجمها وبنية الكروماتين ووجود النوية.

الوَحيدات Monocytes

أرومة **الوَحيدات** Monoblast خلية نسلية مسؤولة عن تكوين الوحيدات التي تشبه إلى حد كبير الأرومة النقوية في صفاتها الشكلية. تعطي أرومة الوحيدة بعد تمايزها **خلايا سليفة الوَحيدات** Promonocytes، خلايا كبيرة يبلغ قطرها أكثر من 18 ميكرون وهيولاها قعدية وذات نواة كبيرة مسننة قليلاً وفيها كروماتين شريطي ونوية واضحة. تنقسم سليفة أرومات الوحيدة مرتين في أثناء تطورها إلى الوَحيدات. تحتوي على كمية كبيرة من شبكة خشنة وجهاز غولجي متطور يحدث فيه تكثف الحبيبات. هذه الحبيبات هي جسيمات حالة أولية تظهر كحبيبات لازوردية صغيرة في الوَحيدات الدموية. تدخل الوَحيدات وتجول في مجرى الدم لفترة 8 ساعات تدخل بعدها في الأنسجة الضامة حيث تنضج وتتحول إلى **بلاعم** (خلايا بلعمية أخرى) وتؤدي وظيفتها لعدة أشهر.

اللمفاويات Lymphocytes

تنشأ اللمفاويات الجارية في الدم من التوتة والأعضاء اللمفاوية المحيطية (طحال - عقد لمفاوية - اللوزات ... الخ) إلا أن جميع نسائل اللمفاويات مصدرها النقي. يهاجر بعضها إلى التوتة لاكتساب الصفات الكاملة للخلايا التائية وبعدها تتوزع في مناطق معينة في الأعضاء اللمفاوية المحيطية. تتمايز الخلايا النسلية الأخرى من نقي العظم إلى خلايا لمفاوية بائية تهاجر بعدها إلى أعضاء لمفاوية محيطية تستوطن فيها وتتضاعف في أحياز خاصة في هذه الأعضاء. عند نضج الخلايا اللمفاوية يتكثف الكروماتين وينقص حجمها وتصبح أنويتها غير مرئية.

تكتسب المجموعات الفرعية لسلسلة اللمفاويات في أثناء تمايزها مستقبلات نوعية على سطحها ويكشف عنها بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية. إن الأرومات **اللمفاويات** Lymphoblasts هي أولى الخلايا النسلية التي تم التعرف عليها وهي كبيرة قادرة على الانقسام 2-3 مرة

لتشكيل سلائف اللمفاويات. إن **سلائف** اللمفاويات Prolymphocytes خلايا أصغر حجماً وتحتوي نسبياً على كمية أكبر من الكروماتين الكثيف ولكنها لا تمتلك مستقبلات سطحية لتمييزها على أنها **خلايا بائية أو تائية**. يتم في نقي العظم والتوتة تصنيع المستقبلات السطحية الخاصة بنسائل الخلايا اللمفاوية البائية والتائية لا يمكن تمييزها في التحضيرات النسيجية الروتينية لذا تستخدم تقنيات المناعة الكيميائية النسيجية باستخدام واسمات نوعية للمفاويات والتــي من شأنها التفريق بينهما.

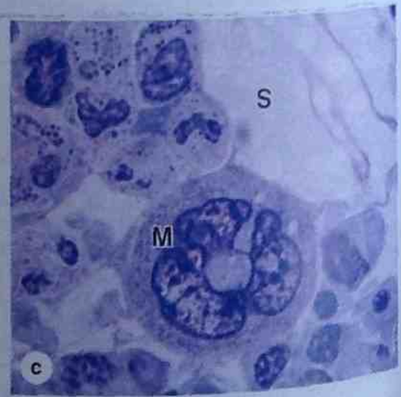
التطبيق الطبي

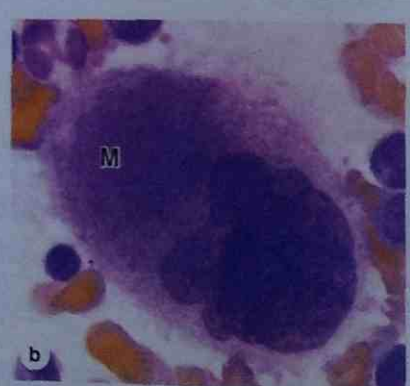
*قد تظهر أمراض نتيجة شذوذ في الخلايا الجذعية في نقي العظم ويعتمد ذلك على الخلايا التي تنشأ من نقي العظم. **سرطان الدم** Leukemias هو نسائل خبيثة من سلائف الكريات البيضاء. يحدث في الأنسجة اللمفاوية ويدعى **سرطان الدم اللمفاوي** أو في نقي العظام ويدعى **سرطان الدم النقياني** Myelogenous أو **سرطان الدم الوحيد النواة** Monocytic leukemias. تتميز هذه الأمراض بتحرير أعداد كبيرة من الخلايا غير الناضجة إلى الدم. تظهر بعض أعراض سرطان الدم نتيجة تبدل في تكاثر الخلايا وفقدان بعض أنواع الخلايا وإنتاج مفرط لبعضها الآخر. يعاني المريض من فقر الدم وأكثر عرضة للعدوى.*

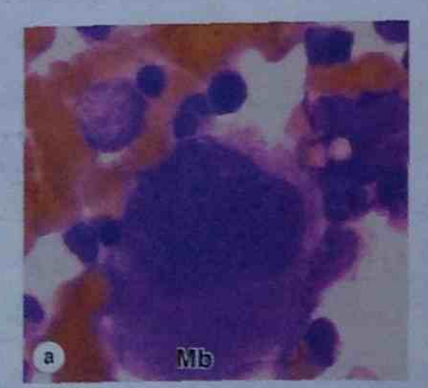
إن سحب أو أخذ خزعة من نقي العظم طريقة سريرية مساعدة لدراســة سرطان الدم واضطرابــات نقي العظم الأخرى. تُدخل إبرة ضمن العظم الكثيف وتسحب عينة من نقي العظم. عادة ما تستخدم أضداد وحيدة نسلية موسومة نوعية لبروتينات محددة موجودة على أغشية سلائف الخلايا الدموية للمساعدة في تحديد (معرفة هوية) أنواع الخلايا التي تنشأ من الخلايا الجذعية وتساهم هذه التقنية في التشخيص الدقيق لنوع السرطان الدموي.

منشأ الصفيحات الدموية Origin of Platelet

تنشأ أجزاء خلوية مغلفة بغشاء تدعى الصفيحات الدموية من نقي العظم الأحمر في البالغين وذلك عن طريق تشدف **خلايا النواء** Megakaryocytes الناضجة التــي تتمايز من **أرومات خلايا النواء** Megakaryoblasts من خلال عملية يتم تحفيزها بالثرومبوبويتين Thrombopoteitin. يبلغ قطر أرومات خلايا النواء 25-50 ميكرون وتحتوي على نواة كبيرة بيضاوية أو كلوية فيها العديد من النويات (الشكل 13-11). تنقسم الخلايا داخلياً قبل تمايزها وينتج عن ذلك دورات تضاعفية متكررة للــ DNA وعدم انفصال الخلايا المنقسمة لذا تصبح النواة متعددة الصبغيات (أي 64N أو أكثر بــ 30 ضعفاً من كمية DNA في الخلايا الطبيعية). تبدو هيولى الخلايا متجانسة وذات قعدية شديدة.





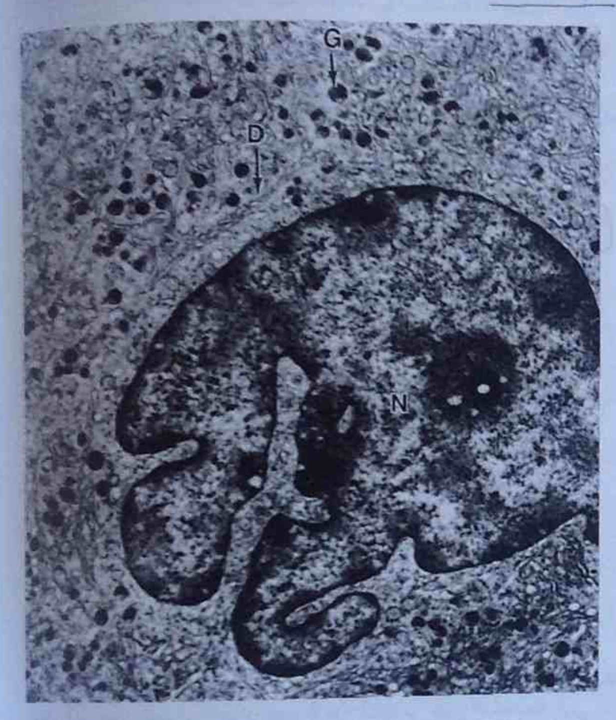


الشكل 13-11: أرومة خلايا النواء وخلايا النواء. (a) تبدو أرومات النواء (MB) كبيرة الحجم، يندر وجودها في نقي العظم وذات هيولى شديدة القعدية. تكبير 1400، صبغة Wright. (b) تخضع أرومات النواء إلى انقسام داخلي (تضاعف DNA دون انقسام الخلية) وتصبح متعددة الصبغة الصبغية، تتمايز بعدها إلى خلايا النواء (M). تبدو خلايا النواء أكبر حجماً وتحتوي على هيولى أقل قعدية. تكبير 400، صبغة Wright. (c) صورة مجهرية لمقطع في نقي عظم يبين خلية نواء (M) قرب الجيبانات (S). تكبير 400، صبغة Giemsa. تنتج خلايا النواء جميع المكونات المميزة للصفيحات الدموية (حويصلات غشائية، حبيبات نوعية، حزم النبيبات الدقيقة الهامشية... الخ) تخرج منها استطالات طويلة متفرعة كبروزات تشبه الأرجل الكاذبة تدعى سلائف الصفيحات الدموية. تنفصل الصفيحات الدموية من نهايات البروزات بعد أن تكون قد تشكلت بشكل كامل.

خلايا النواء Megakaryocytes هي خلايا عملاقة يبلغ قطرها 35-150 ميكرون فيها نواة مفصصة غير منتظمة ونوية غير مرئية وكروماتين خشن. تحتوي هيولى الخلايا على العديد من المتقدرات وشبكة خشنة متطورة جداً وجهاز غولجي متسع تنشأ منه حبيبات نوعية في الصفيحات. توجد متناثرة في نقي العظم خاصة قرب الشعيرات الجيبانية.

تمتد من خلايا النواء عدة استطالات هيولية متفرعة يبلغ طولها أكثر من 100 ميكرون وعرضها 2-4 ميكرون. تدعى **سليفة الصفيحات الدموية** Proplatelets. تخترق سليفة الصفيحات الشعيرات الجيبانية من خلال الخلايا البطانية وتبدو كاستطالات طويلة تتوضع بشكل طولي في الأوعية الدموية موازية لجريان الدم (الشكل 13-3). يحتوي هيكل سليفة الصفيحات الدموية على خيوط الأكتين وحزم رخوة من نبيبات قطبية دقيقة يتم من خلالها نقل العضيات الهيولية والحويصلات الغشائية والحبيبات النوعية. تشكل عروة من النبيبات الدقيقة توسع بشكل الدمعة في النهاية القاصية لسليفة الصفيحات الدموية. تنفصل الهيولى في هذه العرى لتشكل صفيحات دموية فيها حزم هامشية (جدارية) من النبيبات الدقيقة والحويصلات والحبيبات (الشكل 13-12b).

تتبلمر النبيبات الدقيقة في أثناء نمو سليفة الصفيحات الدموية في كلا الاتجاهين. لا يعتمد زيادة طول سليفة الصفيحات الدموية على التبلمر ولكن على آلية انزلاق بروتين الدينين التي تشبه تمدد السلالم. تحتوي خلايا النواء الناضجة على انغمادات في الغشاء الهيولي تتفرع داخل الهيولى مشكلة ما يسمى **أغشية الحدود الفاصلة أو أغشية التأريف** Demarcation membranes (الشكل 13-12) مشكلة خطوط كسر أو شقوقاً لتحرير الصفيحات الدموية. يعتقد حالياً بأنها تمثل مخزناً غشائياً يسمح بزيادة طول سليفة الصفيحات الدموية بشكل مستمر وسريع. تنتج كل خلية نواء عدة آلاف من الصفيحات الدموية وبعدها تظهر علامات الموت المبرمج على بقايا خلية النواء وتزول عن طريق البلعمة.



الشكل 13-12: البنية الدقيقة لخلايا النواء. البنية الدقيقة لخلايا النواء في أثناء مراحل تطور الصفيحات الدموية. لاحظ تفصص النواة (N) والعديد من الحبيبات الهيولية (G) وشبكة كثيفة من الأغشية التأريف (الحدود الفاصلة) (D) ضمن الهيولى. كان يُعتقد فيما مضى بأن أغشية التأريف ثقوب يتم من خلالها انفصال الصفيحات الدموية إلا أنها تعتبر حالياً مخزناً غشائياً تُستخدم لإطالة سلائف الصفيحات الدموية العديدة التي تمتد من سطح خلايا النواء. تكبير 10,000.

التطبيق الطبي

تتميز بعض أشكال مرض فرفرية قليل الصفيحات Thrombocytopenia purpura بانخفاض عدد الصفيحات في الدم وتبدو الصفيحات الدموية مرتبطة بهيولى خلايا النواء مما يشير لوجود عيب أو خلل في آلية تحرير الصفيحات الدموية. تبلغ فترة حياة الصفيحات الدموية تقريباً 10 أيام.

14 الجهاز المناعي والأعضاء اللمفاوية
The Immune System & Lymphoid Organs

يحتوي الجسم على جهاز خلوي هو **الجهاز المناعي** Immune system يمتلك القدرة على تمييز الذات Self (تمييز جزيئات الكائن الحي الذاتية) عن غير الذات (المواد الغريبة) وتعديل أو تعطيل الجزيئات الغريبة (الجزيئات المنحلة والجزيئات الموجودة في الفيروسات والجراثيم والطفيليات) وتخريب الميكروبات وخلايا أخرى (خلايا مصابة بالفيروس وخلايا الأعضاء المزروعة والخلايا السرطانية). يتفاعل الجهاز المناعي أحياناً لشخص ما مع أنسجته أو جزيئاته الطبيعية في الجسم مسبباً **أمراض المناعة الذاتية** Autoimmune Disease.

تتصف خلايا الجهاز المناعي بأنها: (1) منتشرة في كامل أرجاء الجسم في الدم واللمف والنسيج الضام والنسيج الظهاري، (2) تنتظم في عقيدات كروية صغيرة تسمى **عقيدات لمفاوية** Lymphoid nodules في الأنسجة الضامة والعديد من الأعضاء الداخلية، و(3) تشكل أعضاء مختلفة الأحجام تدعى **أعضاء لمفاوية** Lymphoid organs كالعقد اللمفاوية والطحال والتوتة ونقي العظم. تمثل العقيدات اللمفاوية تجمعاً لخلايا مناعية معزولة توجد في مخاطية الجهاز الهضمي (اللوزات ولويحات باير والزائدة) ومخاطية الجهاز التنفسي والتناسلي والبولي وتعرف جميعها **النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية أو للغشاء المخاطي** Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) ويمكن اعتبارها كعضو لمفاوي. يساهم الانتشار الواسع لخلايا الجهاز المناعي والعبور الدائم للمفاويات إلى الدم واللمف والأنسجة الضامة والأعضاء الأخرى في تزويد الجسم بمنظومة فعالة بالغة الدقة للمراقبة والدفاع عن الجسم (الشكل 14-1).

المستضدات Antigens

المستضد جزيء تتعرف عليه خلايا الجهاز المناعي يُحدث استجابة خلوية فيها. تتألف المستضدات إما من جزيئات منحلة (بروتينات، سكاريدات متعددة، وبروتينات نووية) أو جزيئات تنتمي إلى خلايا كاملة (جراثيم، أوالي، خلايا ورميـــة، أو خلايا مصابة بفيروس). إن خلايا الجهاز

المناعي لا تتفاعل ولا تتعرف على كامل جزيئة المستضد ولكن مع قطعة جزيئية صغيرة في المستضد تدعى **محددات مستضدية** Antigenic determinants أو **حواتم** Epitopes. تدعى استجابة الكائن الحي للمستضدات بالاستجابة الخلوية (إذا كانت اللمفاويات هي المسؤولة عن التخلص من المستضد) أو خلطية (إذا كانت الأضداد التي تفرزها الخلايا البلازمية مسؤولة عن الاستجابة المناعية). تثير بعض المحددات المستضدية (السكريات المتعددة في جدران الجراثيم والشحوم) استجابة مناعية خلطية بينما تثير المستضدات البروتينية استجابة مناعة خلطية وخلوية.

الشكل 14-1: الأعضاء اللمفاوية ومسارات الأوعية اللمفاوية. يتكون الجهاز اللمفاوي من أوعية لمفاوية تحمل السائل الخلالي (اللمف) إلى الدورة الدموية ومن أعضاء لمفاوية تشغلها اللمفاويات وخلايا أخرى من الجهاز المناعي الدفاعي في الجسم. يشكل نقي العظم والتوتة الأعضاء اللمفاوية الأولية (الرئيسة) التي يتم فيها تشكل الخلايا اللمفاوية البائية والتائية على التوالي. تتضمن الأعضاء اللمفاوية الثانوية عقداً اللمفاوية والنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية (MALT) والطحال.

الأضداد Antibodies

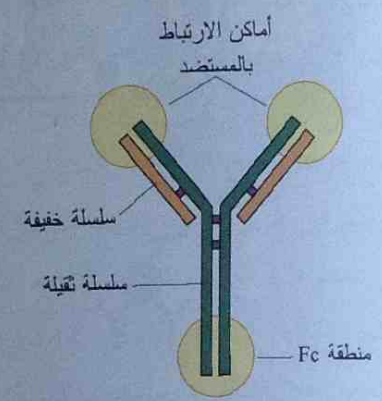
الضد antibody بروتين سكري يتفاعل بشكل نوعي مع محدد مستضدي. تنتمي الأضداد إلى عائلة بروتينية تدعى **غلوبولينات مناعية** Immunoglobulin (Ig). تُفرز جزيئات الأضداد الحرة من الخلايا البلازمية التي تنشأ من تكاثر وتمايز نسائل الخلايا اللمفاوية البائية التي تتعرف وترتبط مستقبلاتها بمحددات مستضدية نوعية. تجري الأضداد المفرزة في بلازما الدم أو أنها تغادر الأوعية الدموية وتهاجر إلى الأنسجة أو توجد في مفرزات بعض الظهارات (غدة الثدي والغدة اللعابية). إن بعض الأضداد جزيئات غير حرة لكونها بروتينات غشائية داخلية على سطح الخلايا اللمفاوية. في جميع الحالات، يرتبط كل ضد مع محدد مستضدي بشكل نوعي.

يوجد عدة أصناف من جزيئات الضد لها نفس التصميم العام يتضمن سلسلتين خفيفتين متماثلتين وسلسلتين ثقيلتين متماثلتين متحدة بروابط ثنائية الكبريت وقوى غير تساهمية (الشكل 14-2). يدعى الجزء الكاربوكسيلي الطرفي المفصول في جزيئات السلسلة الثقيلة **قطعة FC** (Fc region). تتعرف مستقبلات موجودة على أغشية العديد من الخلايا على قطع Fc لبعض الغلوبولينات المناعية، لهذا السبب ترتبط الأضداد بسطوح هذه الخلايا. تختلف الأحماض الأمينية (110 الأولى) الموجودة قرب الجزء الطرفي في السلاسل الخفيفة والثقيلة بشكل كبير بين جزيئات الأضداد المختلفة لذا تدعى هذه القطعة من جزيئات الضد **القطعة المتغيرة** Variable region. يتألف **موضع ارتباط المستضد** Antigen-binding site في ضد ما من قطع متغيرة في سلسلة ثقيلة واحدة وسلسلة خفيفة واحدة لذا يوجد في كل ضد مكانان للارتباط لنفس المستضد. قد تشكل جزيئات بعض أنواع الغلوبولينات المناعية مركبات ثنائية أو ثلاثية أو خماسية.

أصناف الأضداد Classes of Antibodies

الأصناف الرئيسة للغلوبولينات المناعية في الإنسان من النوع G (IgG) وIgA وIgM وIgE وIgD (الجدول 14-1).

IgG: أكثر الغلوبولينات المناعية ويشكل 75-80% من الغلوبولينات المناعية في المصل. يُنتج IgG بكميات كبيرة جداً في أثناء الاستجابات المناعية. يعد IgG الوحيد الذي يعبر الحاجز المشيمي وينتقل إلى جهاز الدوران الجنيني. لتأمين الحماية لحديثي الولادة ضد العدوى لفترة معينة من الوقت.



الشكل 14-2: **البنية الأساسية للغلوبولين المناعي**. يتركب جزيء الضد (مركب أحادي) من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين. ترتبط السلاسل بروابط ثنائية الكبريت. ترتبط الأجزاء المتغيرة قرب النهاية الأمينية للسلسلة الخفيفة والثقيلة بالمستضد. ترتبط قطعة Fc مع المستقبلات السطحية للعديد من أنواع الخلايا.

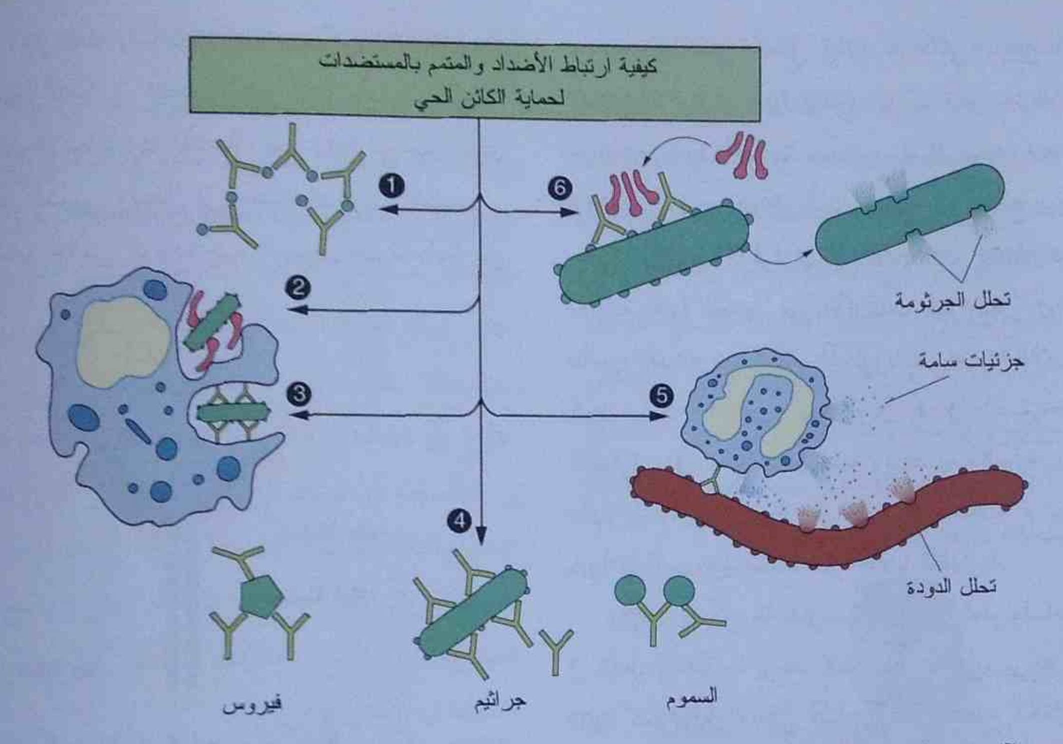
IgA: يعد الغلوبولين المناعي الرئيس الموجود في المفرزات كالمفرزات الأنفية والقصبية والمعوية والبروستاتية والدمعية واللبأية (الرسوب) واللعابية والسوائل المهبلية.

يوجد IgA على شكل ثنائي أو ثالثي يدعى **الغلوبولين المناعي الإفرازي IgA** والذي يتركب من جزيئين أو ثلاثة جزيئات IgA أحادية تتحد بسلسلة ببتيد متعدد يدعى **بروتين J** (Protein J) الذي يتحد بدوره مع بروتين آخر يدعى **بالجزء الإفرازي** Secretory component. نظراً لمقاومة IgA للعديد من الأنزيمات فهو يبقى في المفرزات لتأمين الحماية ضد تكاثر الميكروبات. تفرز الخلايا البلازمية IgA بشكل أحادي مع بروتين J في الصفيحة الخاصة للظهارات في القنوات الهضمية والتنفسية والبولية بينما يُصنع الجزء الإفرازي من الخلايا الظهارية المخاطية ثم يضاف إلى IgA المركب عند انتقاله عبر الخلايا الظهارية.

IgM: يشكل ما يقارب 10% من الغلوبولينات المناعية في الدم، وعادة ما يوجد كمركب خماسي. يوجد IgM مع IgD كغلوبولين مناعي أساسي على سطح الخلايا البائية. لهذين النوعين شكلان: مرتبط بالغشاء وجوال في الدم. يعمل IgM المرتبط بغشاء الخلايا البائية كمستقبل نوعي ضد المستضدات. نتيجة لهذا التفاعل تتكاثر وتتمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية مُنتجة للأضداد. يؤدي اتحاد IgM المفرز مع المستضد إلى تنشيط جملة المتممة Comp-lement system بشكل فعال.

الجدول 14-1: خلاصة عن أنواع الأضداد

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
			الجزء الإفرازي		
البنية	مركب أحادي	مركب خماسي	مركب ثنائي أو ثلاثي مع جزء إفرازي	مركب أحادي	مركب أحادي
النسبة في المصل	%80-75	%10-5	%15-10	%0.001	%0.002
أماكن الوجود غير الدم والنسيج الضام والأعضاء اللمفاوية	مجرى الدم في الجنين عند الأم الحامل	على سطح الخلايا البائية (كمركب أحادي)	مفرزات (لعاب، حليب، الدمع ...الخ)	سطح الخلايا البائية	مرتبط بسطوح الخلايا البدينة والكريات البيضاء القعدية
الوظائف المعروفة	تنشيط البلعمة تعديل المستضدات	أولى الأضداد التي تنتج في بداية الاستجابة المناعية تنشيط المتممة	حماية المخاطيات	مستقبل للمستضدات التي تحفز على بدء نشاط الخلايا البائية	المشاركة في تفاعلات الحساسية وتخريب الديدان الطفيلية



الشكل 14-3: آليات تعطيل نشاط المستضد: هناك العديد من الآليات لعناصر الجهاز المناعي لتعطيل نشاط أو للتخلص من المواد الغريبة التي تشكل خطراً على الجسم. **(1)** التراص، حيث ترتبط الأضداد مع المستضدات مشكلة تجمعات أو تكدسات مما يقلل كمية المستضدات الحرة وهضم هذه التجمعات بالبلاعم. **(2)** طهاية (أبسنة) المستضدات عن طريق المتمم مما يحفز بلعمتها. **(3)** طهاية المستضدات عن طريق الأضداد محفزاً عملية البلعمة. **(4)** التعادل الذي يتم نتيجة ارتباط الضد بالميكروبات مما يؤدي لمنع التصاق الميكروبات بالخلايا وتثبيط السموم. **(5)** السمية الخلوية يشمل قتل الخلايا بخلايا سامة حيث يتم التصاق الأضداد بسطح الدودة مما يؤدي إلى تنشيط خلايا الجهاز المناعي (بلاعم، أيوزينات) وتحفزها على تحرير جزيئات تهاجم سطح الدودة. **(6)** تنشيط المتممة، يؤدي ارتباط الأضداد في البداية ببروتين جملة المتممة إلى إثارة إشارة سلسلة المتمم وبالتالي تحلل الخلية.

IgE: أقل الغلوبولينات المناعية وجوداً مقارنة مع الأصناف الأخرى ويوجد عادة على شكل أحادي. نتيجة شدة انجذاب قطعة FC بالمستقبلات الموجودة على سطح الخلايا البدينة والكريات البيضاء القعدية فإن IgE يلتصق بهذه الخلايا بعد إفرازه من الخلايا البلازمية ويبقى فقط كمية قليلة في الدم. عندما توجد جزيئات IgE على سطح الخلايا البدينة أو الكريات البيضاء القعدية بمستضد فإنه يحرِّض على إنتاج IgE نوعي، ينبه المعقد ضد - مستضد تحرير العديد من المواد البيولوجية الفعالة كالهستامين والهيبارين والليكوترينات Leukotcienes وعامل الجذب الكيميائي للأيوزينيات في أثناء الحساسية Eosinophil-chemotactic factor of anaphylaxis. هذه صفة **تفاعل الحساسية** Allergic reaction الذي ينتج عن ارتباط IgE مع المستضدات المسببة للحساسية (**المستأرجات** Allergens) التي تحفز بدورها على إنتاج IgE.

ما زال نشاط وخواص **IgD** غير مفهوم تماماً. يوجد على شكل مركب أحادي بكمية أقل من IgE ويشكل فقط 0.001% من الغلوبولينات المناعية في بلازما الدم كما يوجد أيضاً على الغشاء البلازمي للخلايا اللمفاوية B.

تأثيرات الأضداد Actions of Antibodies

تستطيع بعض الأضداد رص الخلايا وترسيب المستضدات المنحلة، لذا تقوم بتعديل تأثيراتها المؤذية في الجسم. بالرغم من حدوث عملية بلعمة الميكروبات والجزيئات الغريبة الأخرى تلقائياً إلا أن هذه العملية تنشط بشدة عندما تُغطى المستضدات بأضداد نوعية مضادة لها تدعى هذه الظاهرة **الطهاية** (**الأبسنة**) Opsonization (الشكل 14-3). تحتوي البلاعم والعدلات والأيوزينيات

(كريات بيضاء حامضية) مستقبلات سطحية لقطعة Fc في الغلوبولين المناعي IgG مما يسهل لهذه الخلايا بلعمة الأشياء التـي تم أبسنتها (طهايتها).

تقوم معقدات ضد – مستضد وبعض المستضدات الأخرى بتنشيط **جملة المتممة** المؤلفة من 20 بروتيناً بلازمياً تُفرز بشكل أساسي من الكبد ويتم تفعيلها من خلال سلسلة من التفاعلات. إن من أحد أهم بروتينات جملة المتممة هو **المتمم 3** (C3). تقوم جملة المتممة بالدفاع عن الجسم ضد الجزيئات والخلايا الغريبة كما يلي: (1) تنشيط بلعمة الجراثيم عن طريق ظاهرة الطهاية الناجمة عن ارتباط أجزاء من المتمم C3 مع المستقبلات النوعية لها الموجودة على سطح الخلايا البالعة (الشكل 14-4). (2) قتل الميكروبات من خلال التأثير على أغشيتها (الشكل 14-3).

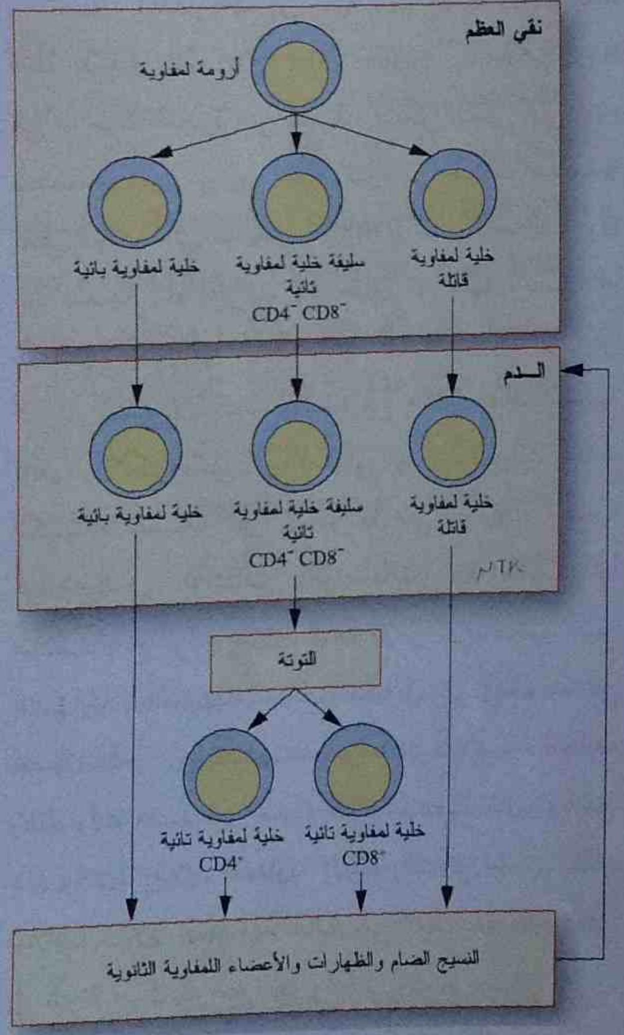
الجدول **14-2**: أمثلة على سيتوكينات مصنفة حسب وظيفتها

نوع السيتوكين[1]	الوظيفة الأساسية
GM-CSF, M-CSF	عوامل نمو وتمايز لخلايا نقي العظم
TNF-, IL-1, IL-6	الالتهاب والحمى
IL-12	تنبيه الاستجابة المناعية الخلقية والنوعية
IL-2, IL-4, IL-3	عوامل نمو للخلايا البائية والتائية
IL-5	تمايز الخلايا الايوزينية وتفعليها
Interferon-γ	تنشيط البلاعم
IL-10, TGF-β	تنظيم الاستجابة المناعية
Interferon-α, Interferon-β	مضاد للنشاط الفيروسي

[1] GM-CSF: العامل المنبه لمستعمرات الخلايا الحبيبية والبلاعم، M-CSF: العامل المنبه لستعمرات البراعم، TNF: عامل نخر الورم، IL: انترلوكين، TGF: عامل نمو الأرومات الليفية.

السيتوكينات Cytokines

ينظم عمل خلايا الجهاز المناعي بشكل أساسي عدد كبير من الجزيئات تدعى **السيتوكينات** وهي ببتيدات أو بروتينات سكرية ذات وزن جزئي منخفض تتروح بين 8-80 كيلودالتون (الجدول 14-2). تؤثر السيتوكينات على الاستجابة المناعية الخلوية والخلطية، وعلى العديد من الخلايا التـي تحتوي على مستقبلات لهذه السيتوكينات ليس فقط في خلايا الجهاز المناعي ولكن خلايا الأجهزة الأخرى كالعصبـي والصماوي. يتم إنتاج السيتوكينات بشكل أساسي من خلايا الجهاز المناعي وخاصة اللمفاويات والبلاعم وكريات الدم البيضاء كما تنتجها أنواع أخرى من الخلايا كالخلايا البطانية والأرومات الليفية. تعمل السيتوكينات **كالكيموكينات** Chemokines (عوامل التنشيط الكيميائي) **والكيموتاكسينات** Chemotaxins (عوامل جذب الكيميائي) على جذب الكريات البيضاء إلى مواضع الالتهاب.



الشكل 14-4: منشأ الأنواع الرئيسة للخلايا اللمفاوية. تتشكل وتنضج الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا القاتلة الطبيعية في نقي العظم وتهاجر بعدها لتزود الأعضاء اللمفاوية الثانوية بالخلايا وتنتقل عبر الدم إلى الأنسجة الظهارية والضامة. تنتقل سلائف خلايا التائية المساعدة $CD4^-$ والمثبطة $CD8^-$ غير الناضجة من نقي العظم إلى التوتة عبر الدم حيث تكمل نضجها وتغادر كخلايا $CD4^+$ أو $CD8^+$.

خلايا الجهاز المناعي

Cells of the Immune System

تشمل الخلايا الرئيسة المشاركة في الاستجابة المناعية اللمفاويات والخلايا البلازمية والبدنية والعدلات والأيوزينات (كريات بيضاء حامضية) ومنظومة الوحيدات البلعمية. الخلايا المقدمة للمستضدات هي مجموعة من أنواع مختلفة من الخلايا (لمفاويات - بلعمية - تغصنية) تساعد الخلايا الأخرى في الاستجابة المناعية.

اللمفاويات lymphocytes

تصنف اللمفاويات إلى **تائية** (T) و**بائية** (B) و**خلايا قاتلة طبيعية** Nature killer (NK) cells. إن الخلايا T وB هي الوحيدة القادرة على التعرف بشكل انتقائي على محدد مستضدي معين من بين أعداد كبيرة من محددات مستضدية يصل عددها على ما يقارب (10^{18}). تختلف الخلايا T وB عن بعضها بناءً على تاريخ حياة كل منها ومستقبلاتها السطحية وسلوكها في أثناء الاستجابة المناعية. لا يمكن التفريق بين الخلايا التائية والبائية من خلال صفاتها الشكلية بالمجهر الالكتروني أو الضوئي ولكن بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية نظراً لاحتوائها على بروتينات سطحية مختلفة تدعى **الواسمات** (**الواصمات**) Markers. تنشأ سلائف جميع أنواع الخلايا اللمفاوية من نقي العظم. تنضج بعض الخلايا اللمفاوية وتصبح وظيفية في نقي العظم ويدخل بعضها الآخر إلى مجرى الدم ومنه إلى الأنسجة الضامة والظهارات والعقيدات اللمفاوية والأعضاء اللمفاوية وتدعى هذه الخلايا **الخلايا اللمفاوية البائية** (الشكل 14-4). تغادر **سلائف الخلايا اللمفاوية التائية** نقي العظم عبر الدم لتصل إلى التوتة حيث تتوضع فيها وتتكاثر وتتمايز بشكل كثيف أو تموت بالموت المبرمج. تغادر الخلايا T التوتة بعد نضجها وتنتشر في الأنسجة الضامة والأعضاء اللمفاوية. يعد نقي العظم والتوتة **أعضاء لمفاوية أولية أو مركزية** Primary or Central lymphoid organs نظراً لكونها مراكز إنتاج ونضوج اللمفاويات بينما تدعى البنـــى اللمفاوية الأخرى **أعضاء لمفاوية ثانوية أو محيطية** Secondary or Peripheral lymphoid organs (كالطحال والعقد اللمفاوية والعقيدات اللمفاوية المفردة واللوزات ولطخات باير في اللفائفي والزائدة). إن الخلايا T وB غير ثابتة في الأعضاء اللمفاوية ولكنها تتحرك بشكل مستمر من مكان إلى آخر، تدعى هذه الظاهرة **بإعادة دوران اللمفاويات** Lymphatic recirculation. لذا فإن التركيب الخلوي والنسيجي للأنسجة اللمفاوية يختلف من يوم إلى آخر. لا تتوزع الخلايا T وB بشكل منتظم في الجهاز اللمفاوي ولكنها تشغل أماكن مفضلة في هذه الأعضاء (الجدول 14-3).

الجدول 14-3: النسبة المئوية التقريبية لتوزع خلايا T وB في الأعضاء اللمفاوية

عضو اللمفاوي	خلايا T (%)	خلايا B (%)
التوتة	100	0
نقي العظم	10	90
الطحال	45	55
العقد اللمفاوية	60	40
الدم	70	30

تتميز الخلايا T وB بوجود مستقبلات على سطحها تتعرف على المحددات المستضدية لذا فهي تساهم في الاستجابة المناعية. تتعرف الخلايا التائية على التسلسل الخطي للأحماض الأمينية في المستضدات بينما تتعرف الخلايا البائية على ترتيب الشكل الجزيئي للبروتينات والأحماض النووية والسكريات المتعددة والشحوم. تحتوي كل خلية تائية تغادر التوتة وكل خلية بائية تغادر نقي العظم على نوع واحد من المستقبلات السطحية تقوم بتمييز نوع معين من المحددات المستضدية. نتيجة لإعادة انتظام الجينات في الخلايا T وB في أثناء عملية النضج يتم إنتاج ملايين من مختلف الخلايا. تحمل كل خلية مستقبلات سطحية متماثلة تستطيع التعرف على محدد مستضدي نوعي واحد. لذا فإن كل خلية لمفاوية تتعرف على محدد واحد فقط.

يوجد في جسم الكائن الحي الذي لم يتعرض لمستضدات عدد قليل جداً من الخلايا اللمفاوية القادرة على التعرف على محدد مستضدي معين من بين ملايين المحددات

المستضدية، ربما يبلغ عدد الخلايا اللمفاوية القادرة على التعرف على محدد مستضدي معين من واحد إلى عدة مئات. بعد تعرض الخلايا اللمفاوية لأول مرة لمحدد مستضدي، الذي يحفز تكاثر الخلايا، تتضاعف أعداد الخلايا اللمفاوية وتشكل مستعمرة واسعة قادرة على تمييز هذا المحدد المستضدي.

الخلايا اللمفاوية البائية B Lymphocytes

تستطيع المستقبلات السطحية في الخلايا البائية التعرف على مستضدات مكونة من جزيئات أحادية للغلوبولين المناعي IgM، ويقدر عدد IgM الذي يغطي سطح خلية بائية واحدة 150,000. يؤدي اصطدام (التقاء) خلية بائية بمحدد مستضدي معين إلى العديد من دورات التكاثر وإعادة تمايز الخلايا المتكاثرة إلى **خلايا بلازمية**. يقوم الجيل الجديد من الخلايا البلازمية بإنتاج أضداد مضادة لنفس المحدد المستضدي الذي تعرفت عليه الخلايا البائية الأم. يحتاج تفعيل الخلايا B في بعض الأحيان لمساعدة نوع آخر من الخلايا التائية **الخلايا التائية المساعدة** T helper cell. لا تتمايز كافة الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية بل يبقى بعضها **كخلايا بائية ذاكرة** memory B cell تتفاعل بشكل سريع في حالة تعرض الجسم لنفس النوع من المحددات المستضدية.

الخلايا اللمفاوية التائية T Lymphocytes

تشكل ما يقارب 65-75% من الخلايا اللمفاوية في الدم. يوجد على سطح جميع الخلايا التائية جزيئة تدعى **مستقبل الخلية التائية** T cell receptor (TCR). بالمقارنة مع الخلايا البائية التـــي تتعرف على المستضدات الذوابة (المنحلة) أو المستضدات السطحية فإن الخلايا التائية تتعرف على محددات مستضدية (معظمها ببتيدات صغيرة) وتشكل معقدات مع بروتينات خاصة على سطح الخلايا الأخرى (بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبيرة).

يوجد ثلاث مجموعات مهمة من الخلايا التائية هي:

- **الخلايا التائية المساعدة** helper cell T تقوم بإنتاج السيتوكينات التـــي تحفز تمايز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية وتنشيط الخلايا البلعمية وتنشيط الخلايا التائية السامة وحدوث العديد من مكونات التفاعل الالتهابـــي. يوجد على سطح الخلايا المساعدة واصمة تدعى CD4 لذا يطلق عليها **الخلايا التائية** $CD4^{+}$.
- **الخلايا التائية السامة** Cytotoxic lymphocytes يوجد على سطحها واصمة $CD8^{+}$ لذا يطلق عليها الخلايا التائية $CD8^{+}$. تقوم هذه الخلايا بمهاجمة الخلايا الغريبة أو الخلايا المصابة بالفيروسات عن طريق آليتين: **الأولى** تلتصق بالخلايا التـــي ترغب بقتلها وتحرر بروتينات تدعى **البيروفورينات** Peroforins التـــي تحدث ثقوب في غشاء الخلية المستهدفة وبالتالي تحلل الخلية. **الآلية الثانية** تلتصق بالخلايا المستهدفة وتقوم بقتلها بآلية موت الخلايا المبرمج.
- **الخلايا التائية المنظمة** Regulatory T cells: يطلق عليها **الخلايا التائية** $CD4^{+}CD25^{+}$ لوجود هذه الواسمات السطحية. تلعب هذه الخلايا دوراً في التحمل المناعي والمحافظة على عدم الاستجابة للمستضدات الذاتية وتثبيط فرط الاستجابة المناعية وتؤمن هذه الخلايا **التحمل المحيطي** Peripheral tolerance الذي يساند التحمل المركزي الذي ينشأ من التوتة.

تتكاثر نسائل الخلايا التائية CD4 وCD8 بعد التصادم أو الالتقاء الأول بينها وبين محدد مستضدي معين إلى نسائل جديدة تصبح بعضها خلايا مُستفعلة تؤدي الوظيفة المنوطة بها ويبقى بعضها الآخر كخلايا ذاكرة مساعدة أو خلايا ذاكرة سامة تتفاعل بشكل سريع جداً في حالة التعرض لنفس المحدد مرة أخرى.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cell

لا تحتوي هذه الخلايا على جزيئات واصمة كما هو الحال في الخلايا التائية والبائية، وتشكل نحو 10-15% من نسبة اللمفاويات في مجرى الدم. تم اشتقاق تسميتها كونها خلايا قاتلة للخلايا المصابة بفيروس وخلايا الطعوم المزروعة والخلايا السرطانية دون أي تنبيه أو تحريض مسبق ولهذا

السبب فهي تشارك في **الاستجابة المناعية الخلقية (الفطرية)** Innate immune response.

التطبيق الطبي

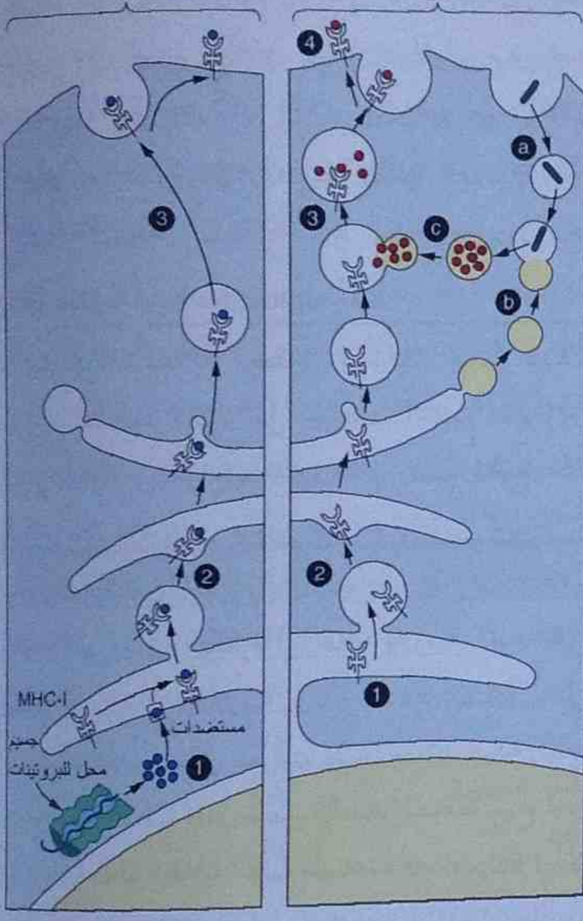
من أحد المسببات الرئيسة لمتلازمة نقص المناعة الإيدز AIDS قتل الخلايا التائية المساعدة بسبب الإصابة بالفيروس التقهقري Retrovirus. تؤدي هذه الإصابة إلى عجز في الأجهزة المناعية للشخص المصاب وجعلها أكثر عرضة للعدوى بالميكروبات الانتهازية التي لا تسبب أي مرض في الأشخاص ذوي الكفاءة المناعية الطبيعية.

معقد التوافق النسيجي الكبير وتقديم المستضد
Major histocompatibility complex (MHC) & antigen presentation

يوجد معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) في المواضع الصبغية التي تشفر العديد من البروتينات التي تعرف بجزيئات MHC نمط I وجزيئات MHC نمط II. هناك اختلافات كبيرة في جزيئات MHC بين عامة البشر نظراً لوجود العديد من مواضع (أليلات) في كل موضع صبغي. يُعبّر كل شخص بمجموعة من بروتينات نمط I ومجموعة من نمط II وهي خاصة بكل شخص. يوجد النمط I في جميع الخلايا الحاوية على نواة بينما يوجد نمط II في مجموعة صغيرة من الخلايا يطلق عليها عملياً **الخلايا المقدمة للمستضد** Antigen–presenting cells (APCs).

تعد جزيئات MHC بروتينات غشائية داخلية توجد على سطح الخلايا تتخلق في الجسيمات الريبية لتدخل بعدها في غشاء الشبكة الخشنة كبروتينات غشائية نظامية وترتبط في أثناء مسيرها إلى سطح الخلية مع ببتيدات صغيرة مكونة من 10-30 حمض أميني يختلف منشؤها حسب نمط جزيئات I أو II المنتجة.

تشكل جزيئات النمط I في معظم الحالات معقدات مع ببتيدات من العصارة الخلوية من البروتينات المصنعة في تلك الخلية. تعد البروتينات المصنعة بإشراف الأحماض النووية الفيروسية في الخلايا المصابة بفيروس مثالاً واضحاً على البروتينات المصنعة في العصارة الخلوية. يقوم بروتين يوبكيوتين



الشكل 14-5: ارتباط جزيئات معقد التوافق النسيجي بالمستضدات. الشكل **اليساري**. يبين سلسلة أحداث معالجة وارتباط المستضدات (فيروسات) في الخلية ببروتينات MHC-I وعرضها على سطح الخلية. **(1)** تهضم البروتينات في الخلية باستمرار بجسيمات محللة للبروتينات وتنتقل الأجزاء المستضدية إلى الشبكة الخشنة وترتبط بـ MHC-I الذي ينتج منها. **(2)** ينتقل معقد MHC-I-المستضد إلى جهاز غولجي. **(3)** تنقل حويصلات غولجي معقد MHC-I - المستضد إلى سطح الخلية لعرض المستضد. الشكل **اليميني**. يبين سلسلة أحداث تشكل معقدMHC-II- مستضد. **(1)** تتخلق جزيئات MHC-II في الشبكة الخشنة. **(2)** تنتقل جزيئات MHC-II إلى جهاز غولجي وتشكل حويصلات غولجية. تلتحم الحويصلات الغولجية مع جسيم حال يحتوي على مستضدات تم معالجتها (تحليها) بعد إدخالها خلوياً وهضمها بالأنزيمات الحالة (a وb وc). **(3)** تُشكل المستضدات معقدات مع جزيئات MHC-II. **(4)** يتم عرض معقدات (المستضدات - MHC-II) على سطح الخلية.

Ubiquitin باستهداف البروتينات لاتلافها بوساطة جسيمات محللة للبروتينات Proteasomes. ينتج عن ذلك ببتيدات صغيرة تنتقل إلى أغشية الشبكة الخشنة حيث

تتحد مع جزيئات نمط I ويهاجر بعدها المعقد (جزيئي MHC I + الببتيدات) إلى سطح الخلية عارضاً الببتيدات إلى الفراغ خارج الخلوي (الشكل 14-5).

إن معظم الببتيدات التي تتحد مع جزيئات نمط II من MHC ناجمة عن الإدخال الخلوي والهضم داخل الجسيمات الحالة. تتحد الحويصلات الحاوية على الببتيدات مع حويصلات ناتجة عن جهاز غولجي الذي يحتوي على جزيئات نمط II منغمسة في أغشيته. تشكل الببتيدات معقدات مع نمط II تنتقل إلى سطح الخلية عارضةً الببتيدات على سطح الخلية (الشكل 14-5).

تقوم الخلايا البائية بالتعرف على المستضدات المنحلة أو المستضدات الموجودة على سطح الخلايا بينما تتعرف الخلايا التائية على الببتيدات الصغيرة المعروضة مع جزيئات MHC. لا تتفاعل الخلايا التائية مع الببتيد فحسب بل تتفاعل مع المركب المعقد المكون من الببتيد وجزيئة MHC الموجود على سطح الخلايا المقدمة للمستضد. تتعرف الخلايا التائية في شخص ما على هذا المعقد إذا كانت جزيئة MHC تنتمي إلى نفس الشخص فقط أي جزيئات MHC الذاتية، نتيجة لذلك فإن سلائف الخلايا T التي لا تتعرف على جزيئات MHC الذاتية تموت في أثناء تطورها في التوتة. تسمى عملية عرض الببتيدات على سطح الخلايا المقدمة للمستضد **تقديم المستضد** Antigen presentation.

نظراً لكون البشر تختلف بتعبُر جزيئات MHC فإن خلايا الطعم المزروع بين شخصين مختلفين وراثياً يؤدي إلى تفاعل شديد ينتج عنه رفض الطعم.

تنشأ الببتيدات الخلالية (الخلوية) المعروضة من قبل جزيئات MHC I من (1) بروتينات الخلايا نفسها وفي هذه الحالة تتعرف الخلايا T على هذه البروتينات كبروتينات ذاتية، (2) بروتينات غريبة ناجمة عن الإصابة بالفيروسات أو خلايا ورمية أو خلايا وأعضاء الطعم. تنشأ معظم الببتيدات في جزيئات MHC II المعروضة على سطح الخلايا من بروتينات غريبة دخلت إلى الخلايا عبر عملية البلعمة (الشكل 14-5).

التطبيق الطبي

*تصنف الطعوم النسيجية والأعضاء إلى **طعوم ذاتية** Autografts إذا كانت الأنسجة والأعضاء المزروعة مأخوذة ومزروعة في الشخص نفسه، و**طعوم متجانسة** Isografts إذا أخذت من توءم متماثل أما إذ أخذت من شخص (قريب أو غير قريب) من نفس النوع فإنها تدعى **طعوم مثلية** Homografts أو Allografts وتدعى **طعوم غير متجانسة** Xenograft أو Heterografts عندما تؤخذ من حيوان لأنواع مختلفة.*

يستقبل الجسم الطعوم الذاتية والطعوم المتماثلة طالما كان هناك تروية كافية للعضو. لا يحدث رفض في مثل هذه الحالات لأن خلايا العضو المزروع متماثلة وراثياً في الشخص المضيف ولها نفس جزيئات MHC على سطح الخلايا لذا فإن جسم الكائن الحي يتعرف على هذه الطعوم المزروعة كخلايا ذاتية لها نفس جزيئات MHC وبالتالي لا يحدث رد فعل مناعي.

تحتوي خلايا الطعوم المتجانسة وغير المتجانسة في أغشيتها على جزيئات نمط II و I غريبة عن المضيف لذا يتم التعرف عليها ومعالجتها كجزيئات غير ذاتية لذا يحصل رفض للعضو المزروع. إن رفض الطعوم عملية معقدة تعود لنشاط الخلايا T والأضداد التي تتفاعل وتعمل على اتلاف الخلايا المزروعة.

الخلايا المقدمة (العارضة) للمستضد
Antigen presenting cells

توجد هذه الخلايا في العديد من الأنسجة وتشكل مجموعة غير متجانسة من الخلايا تشمل الخلايا اللمفاوية B والبالعات و**الخلايا التغصنية** (يجب عدم خلطها مع خلايا النسيج العصبي) ومع **خلايا لانغرهانس** Langerhans cells في البشرة الجلد والعديد من الأغشية المخاطية. أهم ما يميز الخلايا المقدمة للمستضد وجود جزيئات MHC II على سطوحها. تتفاعل الخلايا المساعدة التائية $CD4^+$ مع معقدات مكونة من ببتيدات وجزيئات MHC II على سطح الخلايا المقدمة للمستضد. تتفاعل خلايا T السامة $CD8^+$ مع معقدات مكونة من ببتيدات وجزيئات MHC I على سطح أي خلية تحتوي على نواة. إن عملية تعرف الخلايا المساعدة التائية $CD4^+$ على الخلايا المقدمة للمستضد ضرورية جداً لتنبيه وتطوير الاستجابة المناعية المعقدة.

تشكل خلايا لانغرهانس مجموعة فعالة لالتقاط

المستضدات الداخلة إلى البشرة (الشكل 14-5) وتحتوي على العديد من الاستطالات كالخلايا المقدمة للمستضد في الأعضاء الأخرى، تنكمش عند التقاطها للمستضدات وتتحرك باتجاه أدمة الجلد لتدخل الأوعية اللمفاوية.

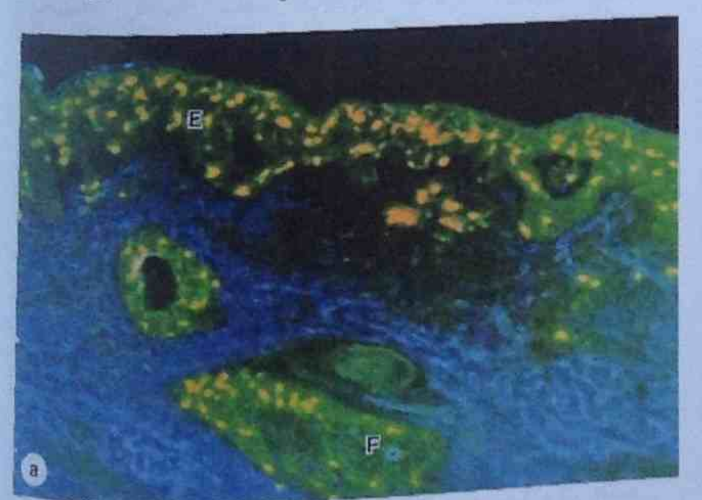
أنواع الاستجابات المناعية

Types of Immune Response

يوجد نوعان أساسيان من الاستجابات المناعية: **استجابة خلقية (فطرية)** Innate response **واستجابة تلاؤمية (تكيفية)** Adaptive response. تشمل الاستجابة الخلقية عمل جملة المتممة والديفنسينات Defensins وخلايا كالعدلات والبلاعم والبدنية والقاتلة الطبيعية. هذه الاستجابة سريعة وغير نوعية والأكثر قدماً من أي نقطة تطورية. لا ينتج عن هذا النوع من الاستجابة المناعية خلايا ذاكرة. تعتمد المناعة التلاؤمية في البداية على التعرف على المستضدات من قبل الخلايا T وB. يتميز هذا النوع من الاستجابة المناعية بكونه معقداً وبطيئاً ونوعياً وينتج عنه خلايا ذاكرة ويعد الأكثر حداثة في النشوء التطوري.

تصنف آليات المناعة التلاؤمية المؤدية إلى التخلص من المستضدات إلى **مناعة خلطية** Humoral **أو مناعة خلوية** Cellular response. تتمثل المناعة الخلطية بإنتاج الخلايا البلازمية للأضداد. تنشأ هذه الخلايا من نسائل الخلايا البائية النشيطة (الفاعلة). تتوسط الخلايا التائية المناعة الخلوية من خلال (1) إفراز سيتوكينات تؤثر على الخلايا البائية والتائية والخلايا الالتهابية الأخرى كالبلاعم والعدلات، (2) مهاجمة الخلايا الغريبة أو الخلايا التي تحتوي على محددات مستضدية غريبة على سطحها كالخلايا المصابة بالفيروسات والطفيليات وبعض الخلايا الورمية. يتم تنشيط المناعة الخلطية والخلوية مع قليل من الاستثناءات عندما يتم التعرف على المحددات المستضدية الغريبة من قبل الخلايا اللمفاوية.

ينتهي مصير المستضدات (كالميكروبات أو الجزيئات) الداخلة إلى الجسم عبر الجلد أو الغشاء المخاطي (أو النسيج الضام في حالة حقن اللقاح عبر مصيرين. الأول: بلعمة المستضد بالبلاعم أو الخلايا التغصنية وانتقال الخلايا عبر الأوعية اللمفاوية إلى العقد اللمفاوية الموضعية التي تقوم بتنقية اللمف في هذه المنطقة من الجسم (**عقد لمفاوية تابعة** Satellite lymph node). الثاني: انتقال الميكروبات أو





الشكل 14-6: خلايا لانغرهانس. هي خلايا تغصنية مقدمة للمستضدات توجد في بشرة الجلد والظهارات الأخرى لسطوح الجسم لتأمين خط دفاعي ضد العوامل الممرضة والوقاية من الأضرار البيئية. تنشأ خلايا لانغرهانس كالخلايا المقدمة للمستضدات في نقي العظم ثم تدخل إلى الدورة الدموية وتهاجر أخيراً إلى الظهارات الحرشفية المطبقة لتستقر هناك. من الصعوبة الكشف أو تحديد هذه الخلايا بالمقاطع النسيجية الروتينية. **(a)** مقطع في الجلد ملون بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية تبين خلايا لانغرهانس (اللون الأصفر) الغزيرة في جريبات الشعر (E) حيث تعيش العديد من الميكروبات، وفي أرجاء البشرة (E). يبدو الكيراتين في خلايا البشرة وجريبات الشعر ملوناً بالأخضر. تكبير 40. تم استخدام ضد لبروتين Langerin/CD207 وضد لبروتين الكيراتين. **(b)** منظر جبهي للبشرة ملونة بذات الضد السابق لإظهار خلايا لانغرهانس بين خلايا البشرة الأخرى تقوم بالتخلص من الميكروبات الغريبة. بعد التهام خلايا لانغرهانس المستضدات الغريبة تغادر البشرة وتهاجر إلى أقرب عقدة لمفاوية لتنبيه اللمفاويات التي تقوم برد فعل مناعي جماعي. تكبير 200.

الجزيئات أو مخلفاتها عبر اللمف إلى العقد اللمفاوية التابعة لتقوم البلاعم والخلايا المقدمة للمستضدات بابتلاعها وتتعرف الخلايا B على هذه المستضدات. تقوم الخلايا المقدمة للمستضدات القادمة من الجلد أو الغشاء المخاطي إضافةً إلى الخلايا المقدمة للمستضدات الحاوية على المستضدات في العقدة اللمفاوية بعرض المستضدات على الخلايا التائية المساعدة كمعقدات مع MHC II (الشكل 14-7). يتم تفعيل الخلايا البائية التـي تعرفت على المستضدات عن طريق خلايا T المساعدة لتدخل في العديد من دورات الانقسام وتعطي خلايا وليدة تتمايز إلى خلايا بلازمية تفرز أضداداً مضادة للمستضد التـي تعرفت عليه الخلية الأم. تفرز الخلايا البلازمية معظم الأضداد في اللمف وتنتقل بعد ذلك إلى مجرى الدم وتؤثر على المستضد بطرائق مختلفة (الشكل 14-3). بعض الخلايا البائية غير المتمايزة إلى خلايا بلازمية تصبح كخلايا ذاكرة.

تُعرض المستضدات داخل الخلوية كالمكونة في العصارة الخلوية في الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا السرطانية وخلايا الطعوم المزروعة على الخلايا التائية السامة مرتبطة بجزيئات MHC I (الشكل 14-8). بالتزامن مع هذا فإن الخلايا المقدمة للمستضدات المبتلعة لقطع من الفيروسات والخلايا السرطانية وخلايا الطعوم المزروعة تعرض المستضد على الخلايا التائية المساعدة مرتبطة بجزيئات MHC II. تتكاثر الخلايا التائية السامة بعد تنشيطها من قبل الخلايا التائية المساعدة عدة مرات وبعدها تصبح بعضها مُستفعلة تقوم بتحطيم الخلايا الحاوية على المستضدات وبعضها الآخر يتحول إلى خلايا ذاكرة تائية سامة. تحدث الاستجابة الخلطية الناتجة عن تعرف الخلايا البائية على المستضدات بشكل تلقائي.

التطبيق الطبي

يمكن تصنيف أمراض الجهاز المناعي إلى ثلاث مجموعات:

*1. يتطور عند بعض الأشخاص تفاعلات غير طبيعية شديدة في محاولة تحييد تأثير بعض المستضدات. ينتج عن عدم التحمل المفرط العديد من العمليات تدعى **التفاعلات الأرجية أو التحسسية** Allergic reaction.*

*2. حدوث شلل في الاستجابة المناعية، بشكل عام يدعى **عوز المناعة** Immune deficiency. هناك العديد من المسببات الوراثية والمعدية (كالإصابة بالحصبة وHIV عوز المناعة). ينشأ نقص المناعة الوراثي نتيجة حدوث طفرات أو تبدلات في المورثات التي تشفر الجزيئات المشاركة في آليات المناعة الفاعلة أو المشاركة في تمايز المجموعات الخلوية لخلايا B وT وخلايا مُقدمة للمستضدات. يؤثر عوز المناعة على جملة المتممة والنشاط البلعمي وتطور ووظيفة الخلايا اللمفاوية T وB.*

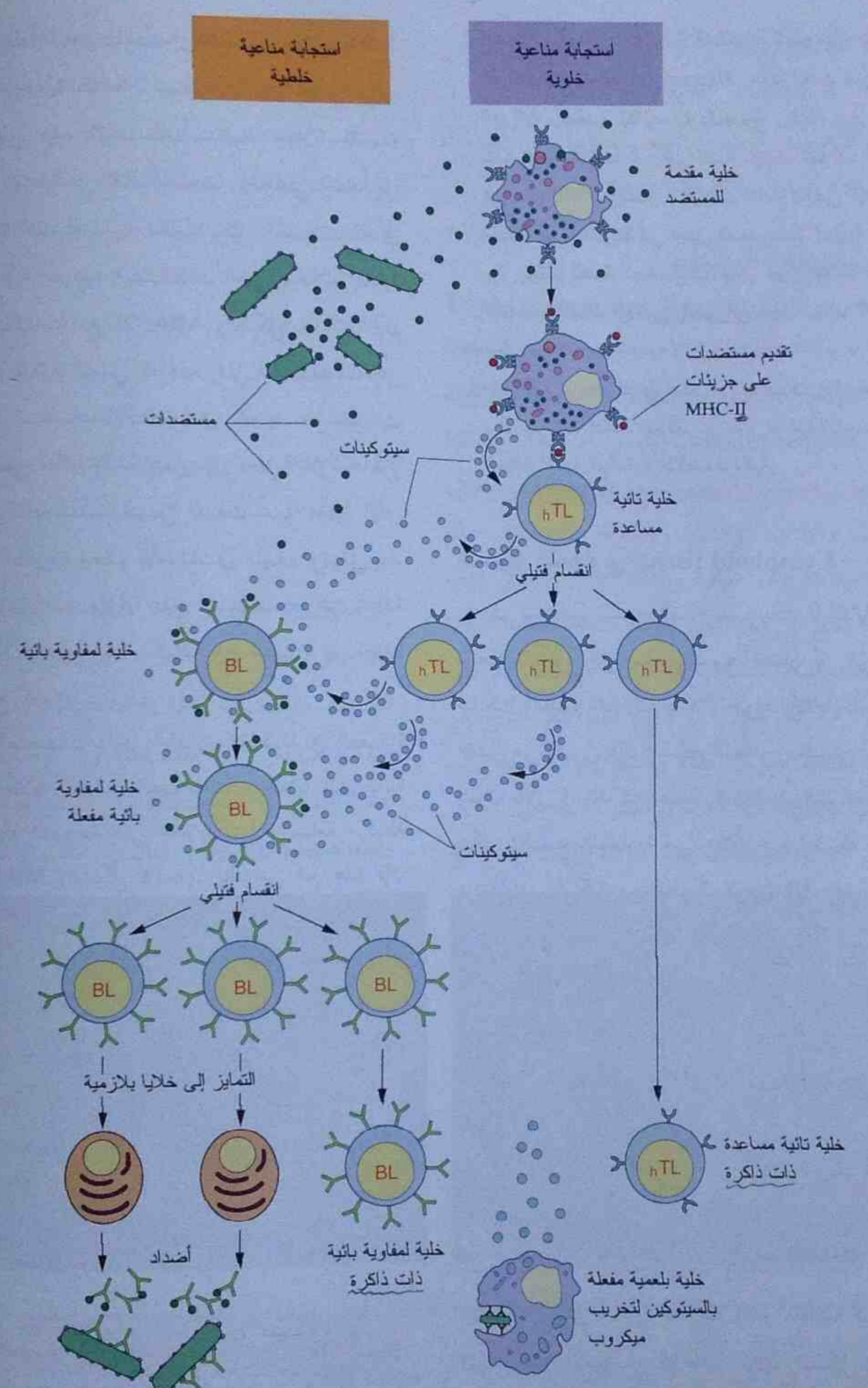
3. أمراض المناعة الذاتية تنجم عن استجابات مباشرة لخلايا T وB لجزيئات الذات. يتم تأثر أو حتى تحطيم الأنسجة بوساطة الخلايا التائية السامة أو بالأضداد ذاتية.

النسيج اللمفاوي Lymphoid tissue

هو نوع من النسيج الضام يتميز بغناه بالخلايا اللمفاوية. يوجد بشكل حر ضمن النسيج الضام أو محاط بمحافظ مشكلاً أعضاء لمفاوية. نظراً لاحتواء الخلايا اللمفاوية على القليل من الهيولى فإن النسيج اللمفاوي الممتلئ بهذه الخلايا يتلون بالأزرق الداكن بصبغة H&E في الشرائح النسيجية. تتكون النسج اللمفاوية من خلايا حرة وشبكة غزيرة جداً من ألياف شبكية من نمط كولاجين III (الشكل 14-9). تقوم في معظم الأعضاء اللمفاوية أورمات ليفية خاصة تدعى **خلايا شبكية** Reticular cell بتصنيع الألياف الشبكية التـي تستند استطالاتها على هذه الألياف (الشكل 23-5). تحتوي التوتة بشكل استثنائي على شبكة داعمة مكونة من خلايا ظهارية غير اعتيادية.

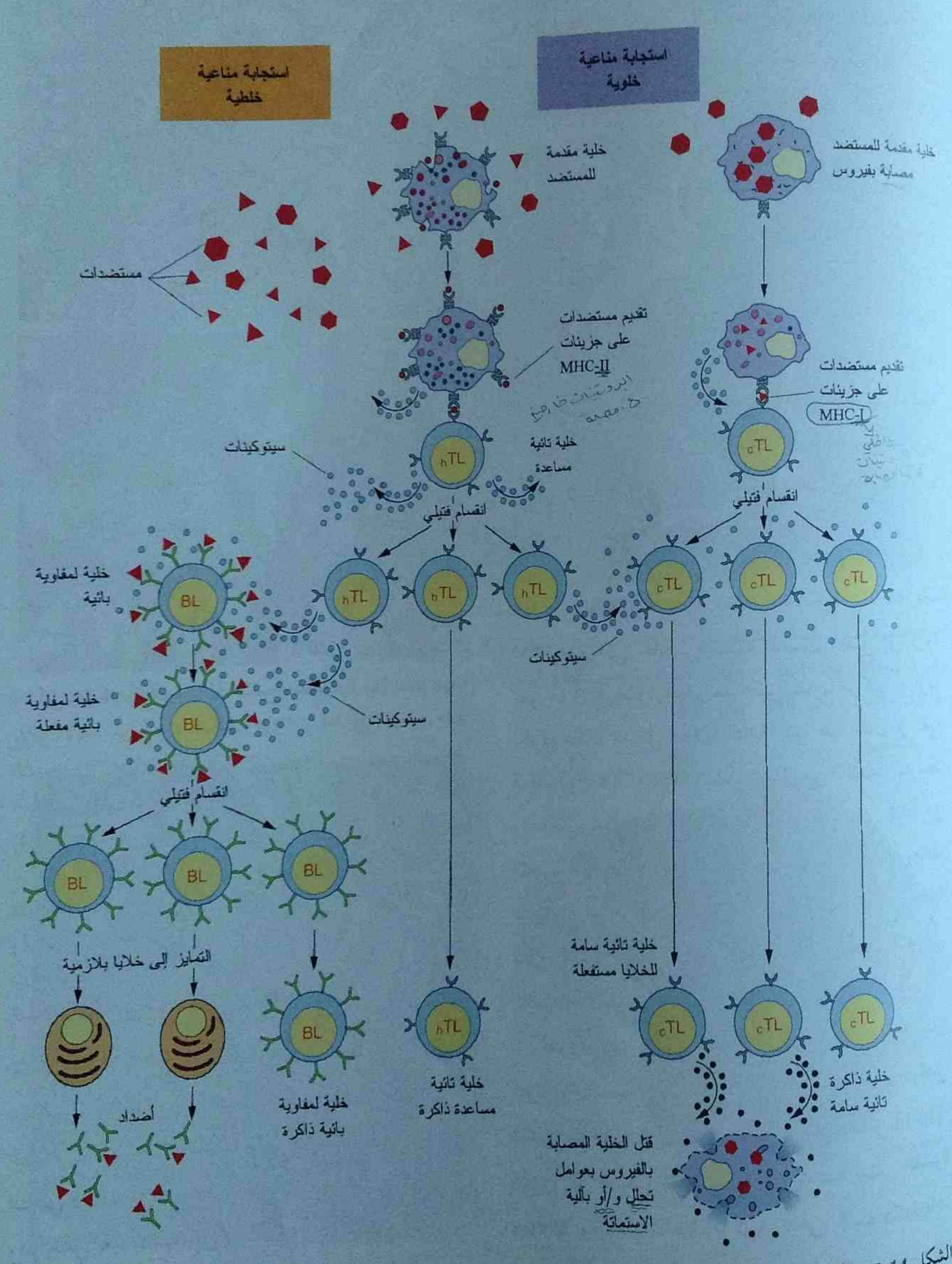
قد تكون شبكة الألياف كثيفة نسبياً في النسيج اللمفاوي ولها القدرة على احتجاز الكثير من الخلايا اللمفاوية الحرة (كاللمفاويات والبالعات والخلايا البلازمية) بينما في مناطق أخرى مفككة وغير منتظمة فيها مسافات قليلة وكبيرة تُسهل حركة هذه الخلايا (الشكل 14-9).

تتجمع في **النسيج اللمفاوي العقدي** Nodular lymphoid tissue الخلايا اللمفاوية على شكل كرات منتظمة تدعى **عقيدات لمفاوية** Lymphoid nodules أو **جريبات لمفاوية** Lymphoid follicles تـحتوي بشكل أساسي على

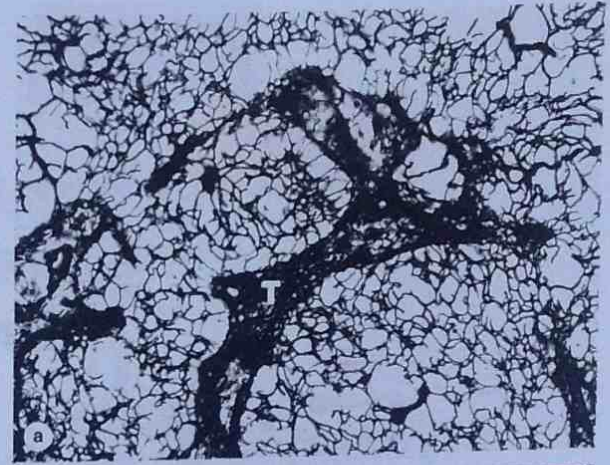


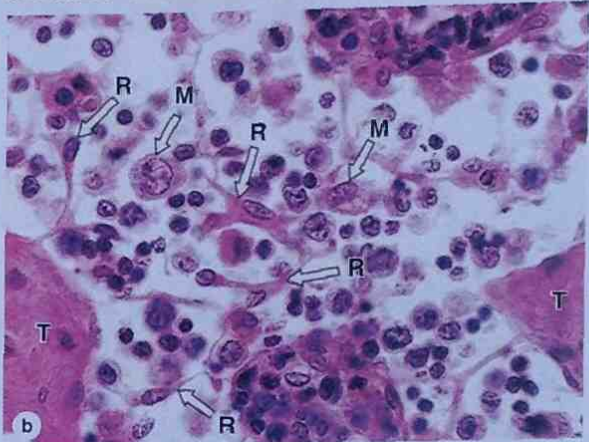
الشكل 14-7: الأحداث الرئيسة للاستجابة المناعية ضد ميكروب. تتعرف الخلايا البائية على المستضد بعد تنشيطها باللمفاويات التائية المساعدة التـــي عُرض عليها المستضد من قبل الخلايا المقدمة للمستضد. تحرر الخلايا المساعدة سيتوكينات تحفز اللمفاويات البائية على الدخول في العديد من الدورات الانقسامية يتبعها تمايز العديد من الخلايا الوليدة إلى خلايا بلازمية منتجة لأضداد نوعية للمستضد الذي تعرفت عليه الخلية البائية الأم. من الناحية العملية تتعرف العديد من الخلايا البائية على العديد من المحددات المستضدية المختلفة، لذا يتم إنتاج الخلايا البائية العديد من الأضداد المختلفة. تبقى بعض اللمفاويات لفترة زمنية طويلة كخلايا الذاكرة.

B & T



الشكل 14-8: الأحداث الرئيسة للرد المناعي ضد فيروس التهابي. تعرض الخلايا المصابة بفيروس المستضدات كمعقدات مع MHC I. تتعرف الخلايا التائية السامة CD8 على معقد MHC-I- فيروس نتيجة تنبيه الخلايا اللمفاوية المساعدة لذا تدخل الخلايا $CD8^+$ دورات انقسامية عديدة وبعدها تتحول الخلايا الوليدة إلى خلايا مستفعلة تقوم بقتل الخلايا. تبقى مجموعة من الخلايا التائية المساعدة والسامة كخلايا ذاكرة. تبدأ الخلايا اللمفاوية البائية بالاستجابة الخلطية بشكل تلقائي ضد المستضد التي تعرفت عليه.





الشكل 14-9: ألياف وخلايا النسيج اللمفاوي. **(a)** تدعم شبكة ثلاثية الأبعاد من ألياف شبكية (كولاجين نمط III) معظم خلايا الأنسجة والأعضاء اللمفاوية ماعدا التوتة. تسهل المناطق ذات المسافات الكبيرة بين الألياف حركة الخلايا أكثر من المناطق المليئة بشبكة ليفية فيها حجب (T) لذا عادةً ما تكون الخلايا في هذه المناطق ثابتة. تكبير 10، التشريب بالفضة. **(b)** يحتوي النسيج اللمفاوي على خلايا شبكية شبيهة بالأرومات الليفية (R) تنتج وتحافظ على الحجب (T) والهيكل شبكي. ترتبط العديد من الخلايا بشكل رخو مع الألياف الشبكية بما فيها البلاعم (M) والعديد من اللمفاويات. تكبير 240. صبغة (H&E).

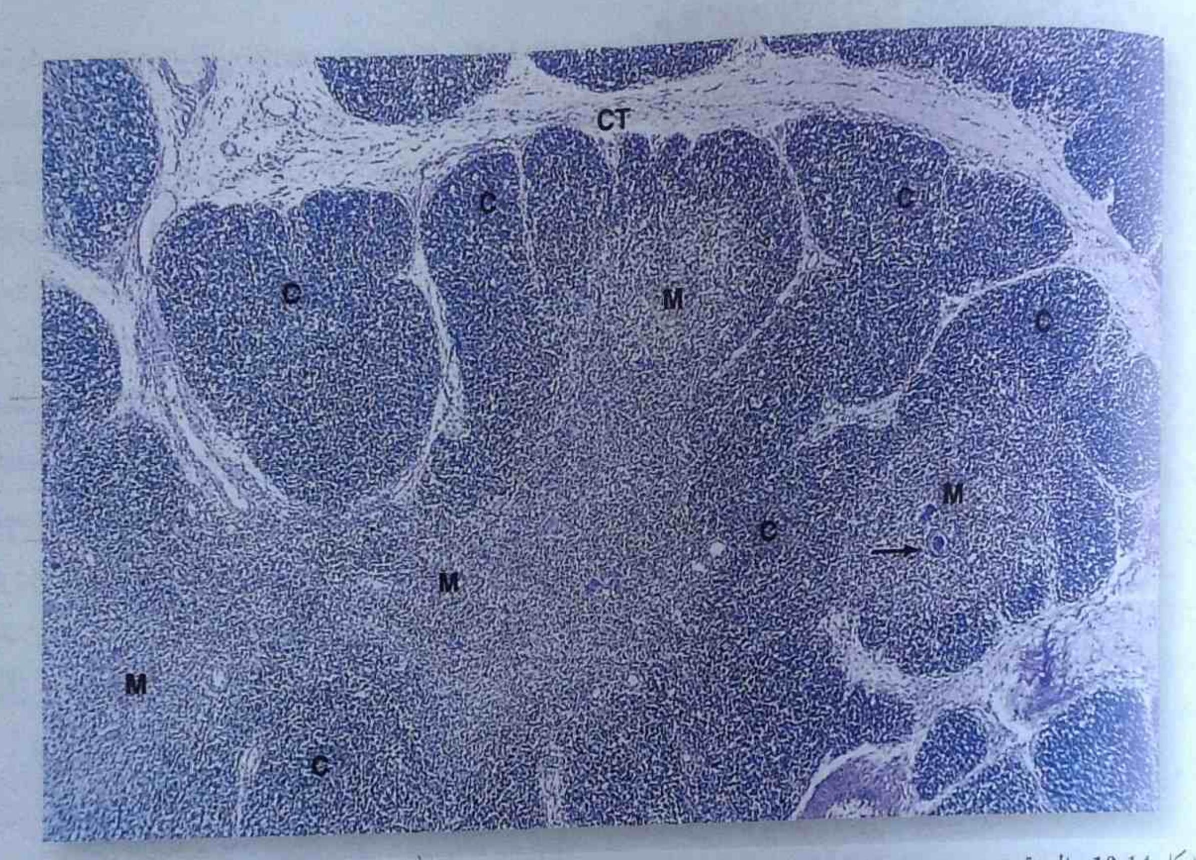
خلايا لمفاوية بائية. عند تنشيط العقيدات اللمفاوية تتكاثر الخلايا البائية للعقيدات اللمفاوية عند وصول مستضدات محمولة على الخلايا المقدمة للمستضد ويتشكل **مركز انتاشي** Germinal centre شاحب اللون في مركز العقيدات وقد يختفي بعد الانتهاء من الاستجابة المناعية. يحتوي المركز الانتاشي على خلايا خاصة تدعى **خلايا جريبية تغصنية** Follicular dendtric cells (FDC) تتميز عن الخلايا التغصنية المقدمة للمستضد في كونها تمتلك العديد من الاستطالات الدقيقة. ترتبط المستضدات ببروتينات سطحية في FDCs بطرائق متعددة (لا تشمل بروتينات MHC) إلا أنه لا يتم إدخال أو اتلاف هذه المستضدات ولكن تبقى على سطحها لفترات طويلة من الزمن (أشهر إلى سنوات) لتتفاعل مع الخلايا اللمفاوية البائية.

يختلف حجم العقيدات اللمفاوية، فقد يبلغ قطرها من عدة مئات من الميكروبات إلى 1 مم. توجد العقيدات حرة في العديد من الأنسجة الضامة في الجسم أو في العقد اللمفاوية والطحال واللوزات ولكنها غير موجودة في التوتة التـي تحتوي بشكل أساسي على خلايا تائية. توجد العقيدات اللمفاوية حرة في النسيج الضام للأغشية المخاطية المبطنة وتشكل مع الخلايا اللمفاوية الحرة النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية MALT. إن العقيدات اللمفاوية المفردة غير محاطة بنسيج ضام

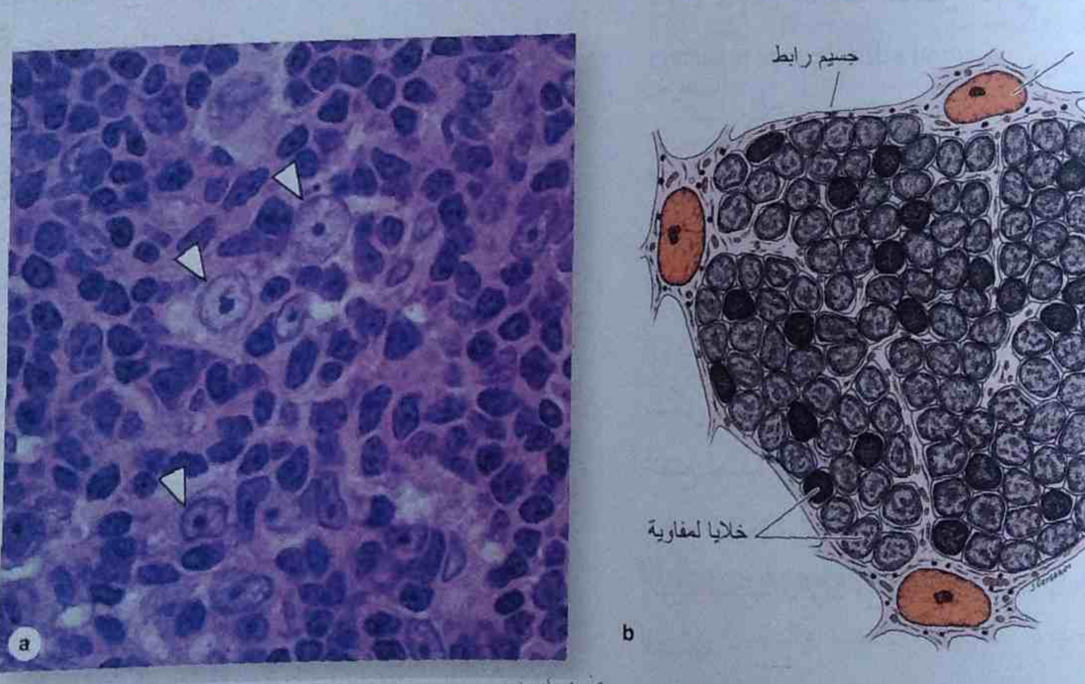
التوتة Thymus

تتوضع على جانبـي منطقة المنصف وتصل إلى ذروة تطورها في المرحلة اليافعة. تعد عضواً لمفاوياً مركزياً أو أولياً لكونه مكان تشكل الخلايا التائية كما هو الحال في نقي العظم والخلايا البائية. تنشأ التوتة من الأديم المتوسط والداخلي بخلاف بقية الأعضاء اللمفاوية التـي تنشأ من اللحمة المتوسطة (الأديم المتوسط). تنشأ سلائف الأرومات اللمفاوية الموجودة في التوتة من نقي العظم وتهاجر بعدها لتغزو الظهارة المتطورة من الأديم الداخلي للجيب البلعومي الثالث والرابع.

تحتوي التوتة على محفظة من نسيج ضام يخترق متن التوتة و يقسمها إلى فصيصات غير كاملة بحيث تتواصل القشرة مع اللب في الفصيصات المتجاورة (الشكل 14-10). يحتوي كل فصيص على منطقة داكنة محيطية تسمى **القشرة** Cortex ومنطقة شاحبة مركزية تدعى اللب Medulla. تحتوي القشرة على خلايا لمفاوية صغيرة أكثر من اللب لذا فهي تتلون باللون الداكن.



الشكل 14-10: التوتة. عضو يتوضع على جانبي المنصف محاط بمحفظة، مقسمة بحواجز من نسيج ضام إلى فصيصات متواصلة مع بعضها. تحتوي الفصيصات في التوتة النشيطة على مناطق محيطية تدعى القشرة (C) تتوضع فيها خلايا لمفاوية قعدية التلون كثيفة وعلى مناطق مركزية تدعى اللب (M) فيها القليل من الخلايا اللمفاوية. تتميز المنطقة اللبية بالإضافة إلى الاختلاف في التوضع و كثافة الخلايا بوجود جسيمات توتية مبعثرة مميزة (أسهم) تكبير 140. صبغة (H&E).



الشكل 14-11: قشرة التوتة. (**a**) توجد في قشرة التوتة النشيطة أورمات لمفاوية تائية بكثافة تتكاثر وتخضع لعملية انتقاء سلبي وإيجابي في القشرة. يتم دعم الأورمات اللمفاوية بشبكة من (خلايا ظهارية شبكية) (رؤوس الأسهم). تكبير 400. صبغة PT. (**b**) تمتد من الخلايا الشبكية الظهارية استطالات طويلة ترتبط مع بعضها بجسيمات رابطة مشكلة شبكة (هيكلية) حول اللمفاويات تفرز عوامل ببتيدية متعددة تحفز الخلايا التائية على النضج.

تحتوي القشرة على تجمعات كثيفة لأرومات الخلايا اللمفاوية التائية تسمى أيضاً **خلايا توتية** Thymocytes وبلاعم في نسيج سدوي مكون من **خلايا شبكية ظهارية** Epithelial reticular cells. تحتوي الخلايا على نوى كبيرة ذات كروماتين حقيقي ولها أشكال متنوعة فإما أن تكون حرشفية مسطحة الشكل أو نجمية ذات استطالات طويلة، تتصل مع الخلايا الظهارية الشبكية المجاورة بجسيمات رابطة (الشكل 14-11) مشكلة **شبكة خلوية** غير عادية. إن وجود حزم من خيوط كيراتينية متوسطة في هيولى هذه الخلايا مؤشر لمنشئها الظهاري. تساعد الموصلات السادة بين الخلايا الشبكية الظهارية المسطحة بين القشرة واللب في فصل هاتين المنطقتين.

يحتوي **اللب** Medulla على شبكة خلوية من خلايا ظهارية شبكية والقليل من تجمعات خلايا لمفاوية تائية متمايزة وبنى تعرف **الجسيمات التوتية** Thymic corpuscles أو **جسيمات هاسال** Hassall corpuscles وهي صفة مميزة لهذه المنطقة (الشكل 14-12). تتكون جسيمات هاسال من خلايا ظهارية شبكية تنتظم بشكل مركزي وتمتلئ هيولاها بخيوط كيراتينية، قد تتكلس أحياناً وهي غائبة في الفئران وما زالت وظيفتها غير معروفة عند الإنسان.

تحاط الشرينات والشعيرات الدموية في القشرة التوتة بغمد من خلايا ظهارية شبكية مسطحة تتصل بارتباطات سادة. بطانة الشعيرات مستمرة وذات صفيحة قاعدية سميكة مشكلة **الحاجز الدموي – التوتي** blood-thymic barrier. لمنع معظم المستضدات مغادرة الأوعية الدموية الدقيقة والوصول إلى القشرة. لا يوجد مثل هذا الحاجز في اللب لذا تخرج اللمفاويات التائية عبر الوريدات في منطقة اللب.

لا تحتوي التوتة على أوعية لمفاوية واردة ولا تقوم بترشيح اللمف كما هو الحال في العقد اللمفاوية. يوجد القليل من الأوعية اللمفاوية في محفظة النسيج الضام والحواجز وفي جدران الأوعية الدموية وجميعها من التوتة.



الشكل 14-12: لب التوتة. يحتوي لب التوتة على خلايا لمفاوية أقل من القشرة بالإضافة إلى خلايا شبكية ظهارية (رؤوس الأسهم) لها شكل ووظيفة مختلفة. أهم ما يميز اللب في الإنسان هو وجود جسيمات توتية (جسيمات هاسال) (H) بأحجام مختلفة وتحتوي على طبقات من خلايا ظهارية شبكية خضعت لعملية تقرن وتنكس. تكبير 200، صبغة (H&E).

دور التوتة في تمايز الخلايا التائية
The Role of Thymus in T Cell Maturation

التوتة هي مكان تمايز الخلايا اللمفاوية التائية والتخلص من الخلايا اللمفاوية التائية المهاجمة للمستضدات الذاتية وجزء هام في حدوث **التحمل المناعي الذاتي المركزي** Central self-tolerance induction.

تنشأ سلائف الخلايا اللمفاوية من الكبد الجنيني أو من نقي العظام وتهاجر بعدها إلى التوتة خلال مرحلة الحياة الجنينية وبعد الولادة. يخلو سطح الخلايا T من مستقبل الخلية التائية TCR أو من واسمات CD8 وCD4. بعد وصول أرومات الخلايا T إلى التوتة تتجمع في القشرة وتتكاثر بشكل كثيف وبعد نضجها واحتواء سطوحها واصمات تخضع لعملية **انتقاء توتي** Thymic selection، أي عملية مراقبة صارمة نوعية إذ تمر الخلايا من خلال بيئات (أوساط) مجهرية متعاقبة مكونة من خليط من الخلايا السدوية الظهارية الشبكية.

تُعرض على الخلايا التوتية المتمايزة مستضدات مرتبطة بجزيئات MHC I وMHC II الموجودة على سطح الخلايا الظهارية والبلاعم والخلايا التغصنية. تعد الخلايا التوتية

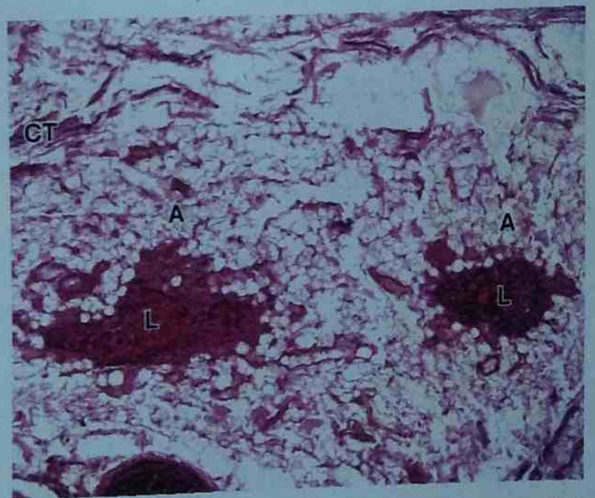
التـي لا تستطيع مستقبلاتها الارتباط بجزيئات MHC خلايا غير وظيفية وليس لها أي مستقبل في أن تكون خلية تائية وتشكل ما يقارب 80% من إجمالي الخلايا التائية وتموت بالموت المبرمج (الاستماتة). يتم بنفس الآلية التخلص من الخلايا التوتية التـي ترتبط بشدة بجزيئات MHC الحاوية على ببتيدات ذاتية نظراً لكون هذه الخلايا تُحدث استجابة مناعية ذاتية ضارة. تُقدر نسبة الخلايا التوتية التـي تجتاز **الانتقاء السلبـي والإيجابـي** 2-3% وتستمر على قيد الحياة لتهاجر إلى اللب، أما بقية الخلايا فتموت بالموت المبرمج وتتولى البلاعم الموضعية إزالتها من التوتة. تعتمد هجرة الخلايا التائية (T) إلى اللب على تأثير الكيموكينات وعلى تفاعل الخلايا مع المطرق خارج الخلوي والشبكة الخلوية. تدخل الخلايا التائية الناضجة والوظيفية إلى الدورة الدموية من خلال عبورها جدر الوريدات اللبية ومن ثم توزع في أجزاء الجسم المختلفة (الشكل 14-4).

بجانب أدوارها البنيوية، تنتج الخلايا الظهارية الشبكية عدداً من العوامل نظيرة الصماوية اللازمة لتمايز وانتقاء وهجرة الخلايا T الناضجة ومن أهمها **التيموبوتين** Thymopoitein و**التيموسين** Thymosin. يتم إفراز ببتيدات متعددة أخرى من هذه الخلايا هي **التيمولين** Thymulin و**العامل التوتـي الخلطي** Thymus Humoral factor اللذان يؤثران على الخلايا المستهدفة خارج التوتة.

يرتبط وصول التوتة إلى أقصى تطورها مع وزن الجسم بعد الولادة مباشرة وتضمر بعد أن تبلغ أقصى حجمها في أثناء البلوغ ولكنها تستمر بإنتاج اللمفاويات حتـى في عمر متقدم (الشكل 14-13).

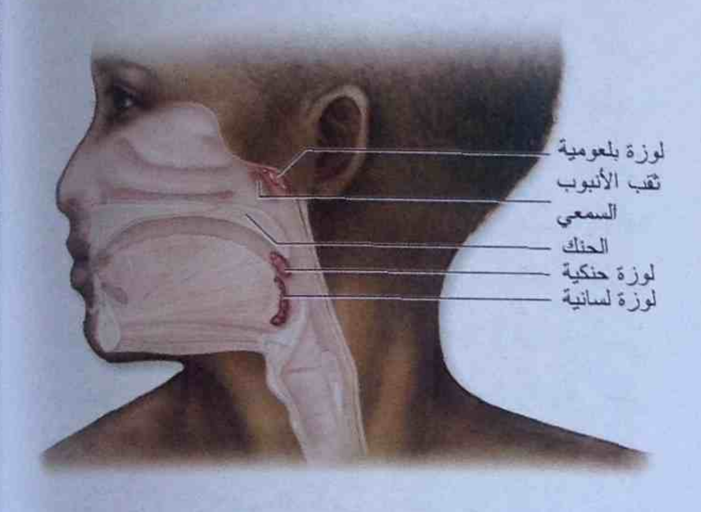
النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية MALT
Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

تتعرض الأجهزة الهضمية والتنفسية والتناسلية والبولية بكثرة للاجتياح من العوامل الممرضة نظراً لكون لمعتها مفتوحة للوسط الخارجي. تتم حماية العضوية باحتواء النسيج الضام في هذه الأجهزة على تجمعات لمفاوية كبيرة منتشرة من خلايا تغصنية ولمفاوية وخلايا بلازمية مفرزة لـ IgA وخلايا مقدمة للمستضد وعقيدات لمفاوية. توجد الخلايا التغصنية واللمفاوية أيضاً في الظهارات المحددة للمعاتها. إن أغلب اللمفاويات هي خلايا بائية ومن بين الخلايا التائية تغلب الخلايا التائية المساعدة (CD4 T) ويتم في بعض الأماكن تشكل تجمعات بنيوية كبيرة واضحة **كاللوزات** Tonsils **ولطخات باير** Peyer's patches في اللفائفي. توجد تجمعات مشابهة تحتوي على جريبات لمفاوية في الزائدة الدودية Appendix. يعتبر **النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية** Mucosa-Associated Lymphoid Tissue من أكبر الأعضاء اللمفاوية إذ يحتوي على ما يقارب 70% من الخلايا المناعية في الجسم.

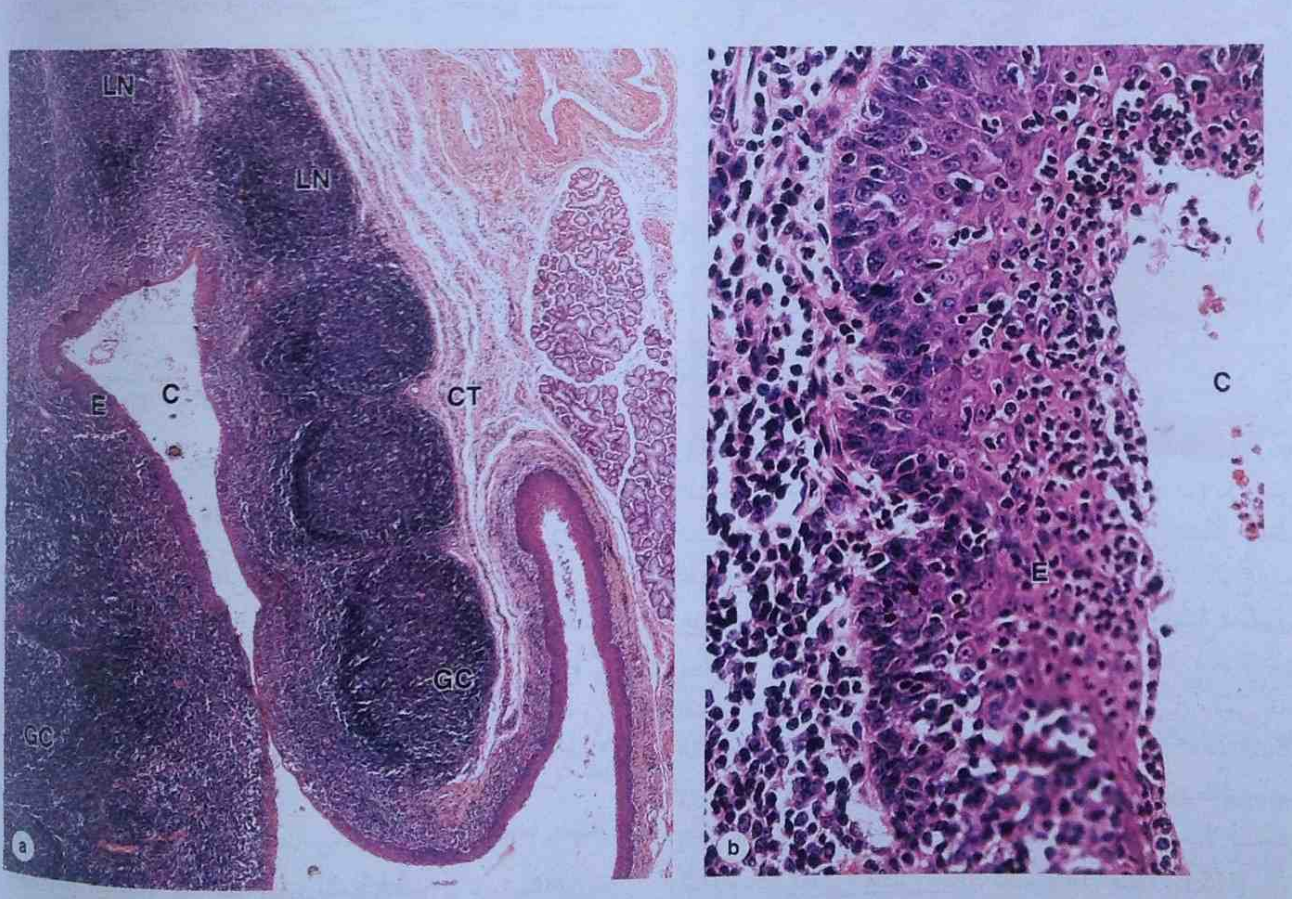


الشكل 14-13: التوتة في البالغين. تنشط التوتة بعد الولادة وتبقى نشيطة خلال المرحلة المبكرة من الطفولة حيث ينتهي تشكل معظم جهاز التحمل المناعي المركزي. ينخفض نشاط التوتة بعد البلوغ ومع القليل من الخلايا اللمفاوية ينخفض حجمها خلال عملية الضمور. يبين هذا الشكل بنية التوتة عند البالغين حيث يلاحظ صعوبة تمييز المناطق القشرية واللبية داخل محفظة النسيج الضام (CT) وتبقى بقايا النسيج اللمفاوي (L) محاطة بنسيج شحمي (A). بالمقارنة مع الشكل (14-10) لاحظ الحالة الوظيفية للتوتة الضامرة والنشيطة. يستمر إنتاج اللمفاويات التائية في النسيج التوتـي خلال فترة حياة الشخص البالغ ولكن بمعدل منخفض للغاية. تكبير 140. صبغة (H&E).

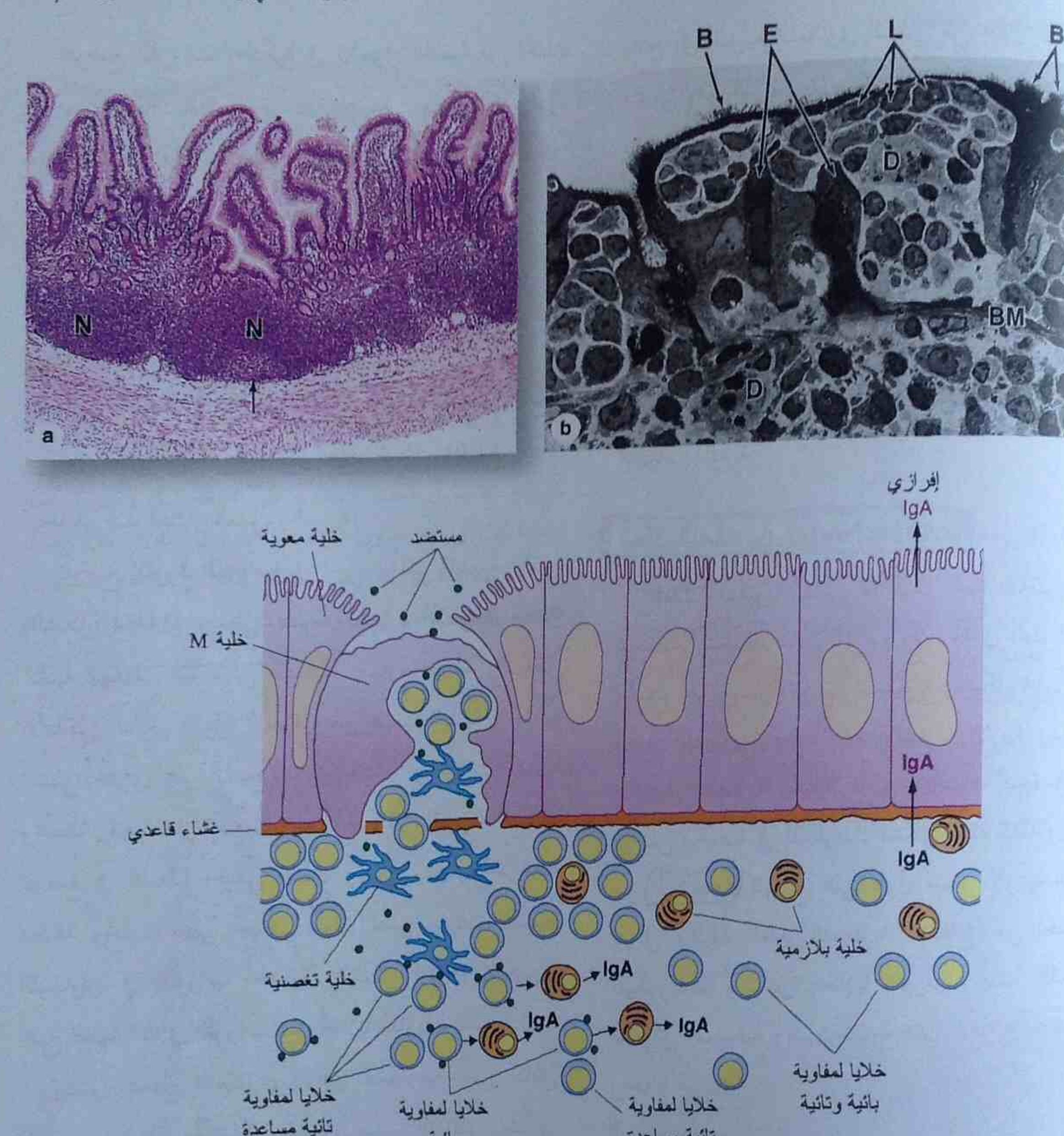
اللوزات Tonsil نسيج لمفاوي محاط جزئياً بمحفظة تتوضع أسفل وعلى اتصال مع ظهارة التجويف الفموي والبلعوم. بناءً على مكان توضعها، تصنف اللوزات إلى: **اللسانية** Lingual، **البلعومية** Pharyngeal أو **الحنكية** Palatine.



الشكل 14-14: اللوزات. كتل من عقيدات لمفاوية توجد بشكل عام في ثلاثة مواضع في جدار البلعوم. تتوضع اللوزات الحنكية في الجدر الجانبية الخلفية للتجويف الفموي أما اللوزات اللسانية فتتوضع على طول سطح الثلث الخلفي للسان وكلا اللوزتين مغطى بظهارة حرشفية مطبقة. اللوزة البلعومية هي اللوزة الوحيدة التي تتوضع في الجدار الخلفي لجدار البلعوم الأنفي وهي مغطاة بظهارة اسطوانية مطبقة موهمة مهدبة تشبه الظهارة التنفسية في الجزء العلوي للقناة التنفسية إلا أن بعض المناطق مغطاة بظهارة حرشفية مطبقة. تتضخم اللوزات البلعومية نتيجة التهاب مزمن يدعى الغديات adenoids.



الشكل 14-15: بنية اللوزة. اللوزات الحنكية تجمعات من نسيج لمفاوي على شكل عقيدات لمفاوية في الطبقة المخاطية للحنك الرخو الخلفي. (a) صورة مجهرية توضح العديد من عقيدات لمفاوية (LN) مغطاة بشكل إجمالي بظهارة حرشفية مطبقة (E) في أحد الجوانب ومحفظة من نسيج ضام (CT) في الجانب الآخر. تحتوي بعض العقيدات اللمفاوية على مراكز انتاشية شاحبة اللون (GC). تشكل انغمادات المخاطية في بعض اللوزات خبايا (C) وخاصة في المناطق المحتوية على العديد من العقيدات اللمفاوية. غالباً ما تحتوي لمعة الخبايا على خلايا ظهارية متوسفة إضافة إلى خلايا ميتة وحية من اللمفاويات والبكتريا. تكبير 140، صبغة (H&E). (b) ترتشح الظهارة المحيطة بالخبايا باللمفاويات والعدلات ومن الصعب تمييزها نسيجياً. تكثر اللمفاويات في النسيج الضام السفلي كما هو مبين على يسار الشكل. تكبير 200. صبغة (H&E).



الشكل 14-16: لطخة باير وخلايا M. الغشاء المخاطي في الأنبوب الهضمي غنـــي جداً بالخلايا اللمفاوية المنتشرة والجريبات اللمفاوية المتناثرة وكلاهما يشكل النسيج اللمفاوي المرافق لمخاطية المعي (GALT). تدعى التجمعات الكبيرة للجريبات اللمفاوية في "اللفائفي" للأمعاء الدقيقة بلطخات باير وهي محطات اختبار (تفتيش) نوعية لالتقاط الميكروبات في الأمعاء وابتلاعها. (**a**) مقطع في لطخة باير يظهر وجود عقيدات لمفاوية (N) يحتوي بعضها على مراكز انتاشية (أسهم). يُبطن اللفائفي بظهارة أسطوانية امتصاصية بسيطة وخلايا لمفاوية داخل ظهارية توجد غالباً بين الخلايا الأسطوانية. تكبير 200، صبغة (H&E). (**b**) صورة مجهرية تظهر جريبات مرافقة للظهارة (FAE) تتوضع مباشرة فوق الجريب أو العقيدة اللمفاوية تحتوي على خلايا ظهارية تدعى خلايا M تتميز الخلايا بسطح قمي قصير فيه طيات مجهرية يخلو من الحافة الفرشاتية والغطاء البروتينـــي السكري السميك الذي يعتبر من ميزات الخلايا المعوية. يشكل السطح القاعدي للخلايا M جيباً كبيراً مميزاً داخل الظهارة يحتوي على خلايا لمفاوية T وB (L) وخلايا تغصنية مقدمة للمستضدات (D) تعبر من خلال فتحات الغشاء القاعدي (BM). تمتلئ الصفيحة الخاصة والجيوب داخل الظهارية الأربعة لخلايا M بخلايا لمفاوية وبلاعم كما هو مبين في الشكل. يلاحظ أيضاً هيولى الخلايا الظهارية المعوية الداكنة اللون (E) الحافة الفرشاتية (B) في الجريب المرافق للظهارة. تعمل الخلايا المعوية الظهارية المفرزة للكيموكينات على جذب الخلايا التغصنية واللمفاويات إلى الجريب المرافق للظهارة والجيوب داخل الظهارة للخلايا M. تكبير 500. (**c**) رسم تخطيطي يوضح مستضدات موجودة في اللمعة ترتبط بخلايا M وتنتقل عن طريق العبور الخلوي مباشرة إلى الجيوب داخل الظهارة التـــي تحتوي على خلايا تغصنية وتائية مساعدة وبائية. تبتلع الخلايا التغصنية المستضد وتقوم بمعالجته ثم عرضه على الخلايا اللمفاوية والتـــي بدورها تقوم برد فعل مناعي تلاؤمي. تحفز الخلايا التائية المساعدة الخلايا البائية على التمايز إلى خلايا بلازمية مفرزة أضداد IgA. ترتبط جزيئات IgA مع بروتين إفرازي وتنقل إلى لمعة الأمعاء عن طريق الخلايا المعوية الظهارية المجاورة للجريب اللمفاوي المرافق للظهارة. ترتبط جزيئات IgA مع المستضدات وتقوم بمعادلة الميكروبات الضارة في لمعة الأمعاء وترتبط بالسطح القمي للخلايا M للمساهمة في ابتلاع المستضد وإحداث رد فعل مناعي.

تتوضع **اللوزات الحنكية** في الأجزاء الخلفية من الحنك الرخو ومغطاة بظهارة حرشفية مطبقة. تحتوي كل لوزة على 10-20 انخماصاً ظهارياً يخترق عمق اللوزة مشكلاً **خبايا** Crypt (الشكل 14-15). يشكل النسيج اللمفاوي في هذه اللوزات شريطاً يحتوي على خلايا لمفاوية حرة وعقيدات لمفاوية وعادة ما تحتوي مراكز انتاشية. تغزر في الظهارة المغطية خلايا تغصنية ولمفاوية يصعب تمييزها (الشكل 15-15). يفصل بين النسيج اللمفاوي والبنى السفلية شريط من نسيج ضام كثيف يعمل كمحفظة أو كحاجز ضد إنتشار العدوى اللوزية.

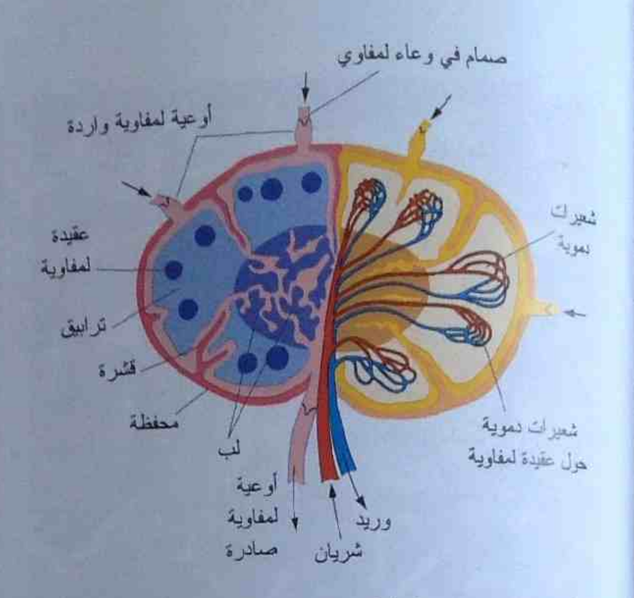
تتوضع **اللوزة البلعومية** في الجزء الخلفي للبلعوم الأنفي (الشكل 14-14) وتغطى عموماً بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مهدبة كما يمكن مشاهدة ظهارة مطبقة في بعض الأماكن. تتألف اللوزة البلعومية من طيات الطبقة المخاطية التي تحتوي على نسيج لمفاوي منتشر وعقيدات لمفاوية ومحفظة رقيقة مقارنة مع اللوزات الحنكية. **واللوزة اللسانية** تتوضع في السطح الخلفي للسان وتغطى بظهارة حرشفية مطبقة وتحتوي على خبايا. تمتلك نفس ميزات النسيج اللمفاوي في اللوزات الحنكية (الشكل 14-15). تحتوي جميع الظهارات في اللوزات على خلايا لمفاوية وتغصنية.

ينتشر النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية على كامل القناة المعدية المعوية ولكن يحتوي جدار اللفائفي بشكل خاص على تجمعات من جريبات لمفاوية تدعى **لطخات باير** Peyer's patches. تحتوي كل لطخة على 10-200 عقيدة تبرز في اللمعة وغير محاطة بمحفظة من نسيج ضام (الشكل 14-16). تحتوي الظهارة البسيطة المرافقة للجريبات اللمفاوية Follicles associated epithelial (FAE) التي تغطي العقيدات اللمفاوية على خلايا متخصصة تدعى **خلايا M**. تحتوي هذه الخلايا على طيات مجهرية قمية بدلاً من الحافة الفرشانية والغطاء البروتيني السكري في قمم الخلايا الظهارية المعوية. تقوم خلايا M بمسح والبحث عن المستضدات والميكروبات باستمرار في لمعة الأمعاء. تتميز خلايا M باحتوائها على جيب قاعدي كبير داخل الظهارة يفتح إلى النسيج اللمفاوي السفلي من خلال غشاء قاعدي مثقب (الشكل 14-16). تنتقل المستضدات التي ترتبط بالسطح القمي لخلايا M من لمعة الأمعاء بسرعة عن طريق العبور الخلوي إلى الجيب. تتحرك الخلايا التائية المساعدة والبائية من الظهارة المرافقة للجريبات وتبدأ بالاستجابة المناعية التلاؤمية ضد المستضدات. تعطي الخلايا البائية وخلايا بلازمية منتجة لـ IgA الذي ينتقل عبر خلايا الظهارة إلى لمعة الأمعاء ليرتبط ويتعادل مع المستضدات ذات الكوامن المؤذية

العقد اللمفاوية Lymph Nodes

العقد اللمفاوية بنى لها شكل حبة الفاصولياء محاطة بمحفظة. يبلغ قطرها 2-10 مم وموزعة في أنحاء مختلفة من الجسم على مسار الأوعية اللمفاوية (الشكل 14-1). توجد العقد اللمفاوية تحت الإبط والمنطقة الاربية وعلى طول الأوعية اللمفاوية الكبيرة للعنق وبأعداد كبيرة في الصدر والبطن وخاصة في المساريقا. تشكل العقد اللمفاوية سلسلة من المرشحات تتوضع على طول مسار الأوعية اللمفاوية. تتمثل وظيفة العقد اللمفاوية بالدفاع عن الجسم ضد الميكروبات وانتشار الخلايا الورمية. ينشأ اللمف من السوائل النسيجية ويتم ترشيحه على الأقل في عقدة لمفاوية واحدة قبل عودته إلى مجرى الدم. هذه الأعضاء الكلوية الشكل لها سطح محدب تدخل فيه الأوعية اللمفاوية الواردة وسطح مقعر منخفض يدعى **السرة** Hilum تدخل منه الأعصاب والشرايين وتخرج منه الأوردة والأوعية اللمفاوية الصادرة (الشكل 14-17). تحاط **بمحفظة** capsule من نسيج ضام ترسل حواجز لداخل العقدة.

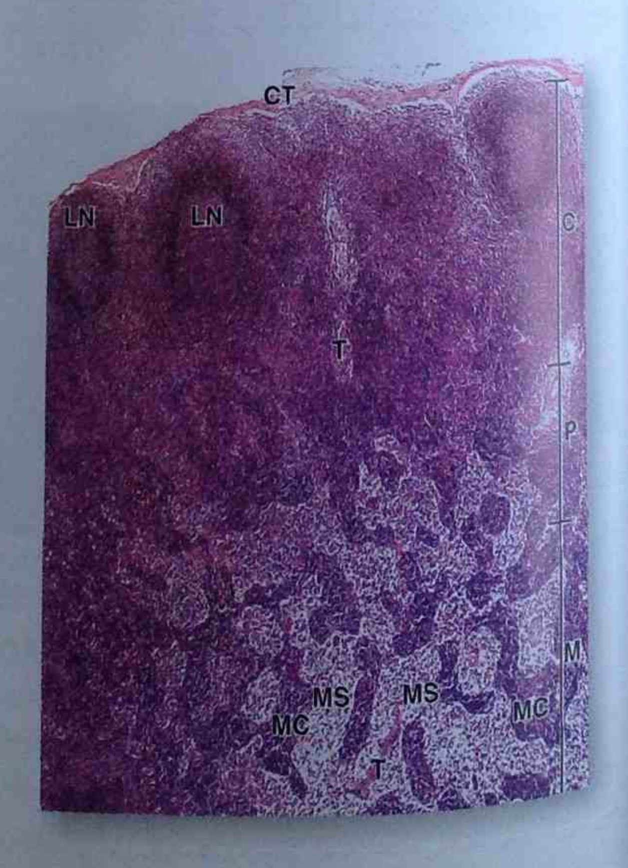
إن معظم الخلايا الموجودة في العقد اللمفاوية هي لمفاويات وبلاعم وخلايا مقدمة للمستضدات وبلازمية وشبكية. يوجد أيضاً خلايا تغصنية جريبية داخل العقيدات اللمفاوية. نتيجة لاختلاف ترتيب الخلايا والألياف الشبكية السدوية الداعمة يُلاحظ منطقتان **قشرة** Cortex ولب Medulla ومنطقة متداخلة تدعى **جنيب القشرة** Paracortex (الشكل 14-17 و14-18 و14-19).



الشكل 14-17: رسم تخطيطي لعقدة لمفاوية. يظهر النصف اليساري من الشكل المناطق الرئيسة والعناصر البنيوية ومسار اللمف الذي يدخل عن طريق الأوعية اللمفاوية الواردة الموجودة على السطح المحدب من العقدة، ويعبر من خلال الجيوب غير المحددة (لون أرجواني) في النسيج اللمفاوي ويغادر عبر الأوعية الصادرة في منطقة السرة. تؤمن الصمامات في الأوعية اللمفاوية جريان اللمف باتجاه واحد. يبين النصف اليميني من الشكل دوران الدم إذ يدخل شريان صغير ويخرج وريد عبر السرة.



الشكل 14-19: قشرة العقدة اللمفاوية. تحتوي المناطق الخارجية للسطح المحدب في العقدة اللمفاوية على محفظة (C) وجيوب تحت محفظية (S) ونسيج لمفاوي منتشر فيه عقيدات لمفاوية (N). تخترق الأوعية اللمفاوية الواردة (تظهر بشكل نادر في المقاطع النسيجية) المحفظة وتفرغ اللمف في الجيوب حيث يتم معالجة (تحليل) مكوناته عن طريق الخلايا اللمفاوية والخلايا المقدمة للمستضدات) تكبير 140. صبغة (H&E).



الشكل 14-18: مناطق العقدة اللمفاوية. مقطع بالتكبير المنخفض يظهر عقدة لمفاوية مكونة من ثلاث مناطق: القشرة (C) وجنيب القشرة (P) واللب (M). تحاط العقد اللمفاوية بشكل كامل بمحفظة من نسيج ضام (CT) وتمتد منها العديد من الحواجز في النسيج اللمفاوي. توجد تحت المحفظة وعلى طول الترابيق مسافات كبيرة تمثل مسار جريان اللمف. توجد مجموعة من الخلايا المناعية المختلفة بشكل معلق على الألياف الشبكية ضمن القشرة وجنيب القشرة واللب. يقتصر وجود العقيدات اللمفاوية (LN) في منطقة القشرة بينما يتميز اللب بوجود جيوب لبية (MS) وحبال لبية (MC). تكبير 40. صبغة (H&E).

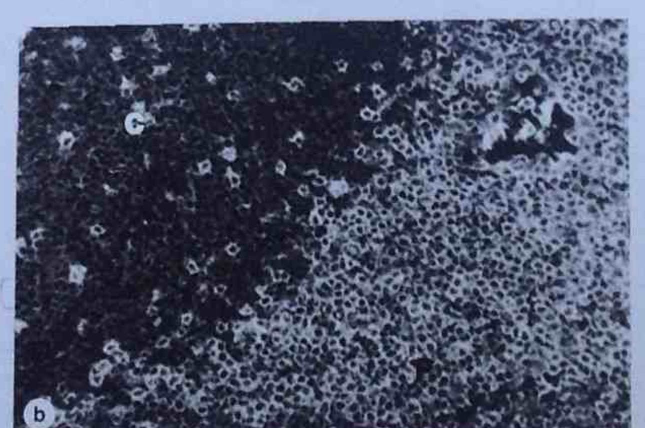
تتوضع **القشرة** Cortex تحت المحفظة وتتكون من:

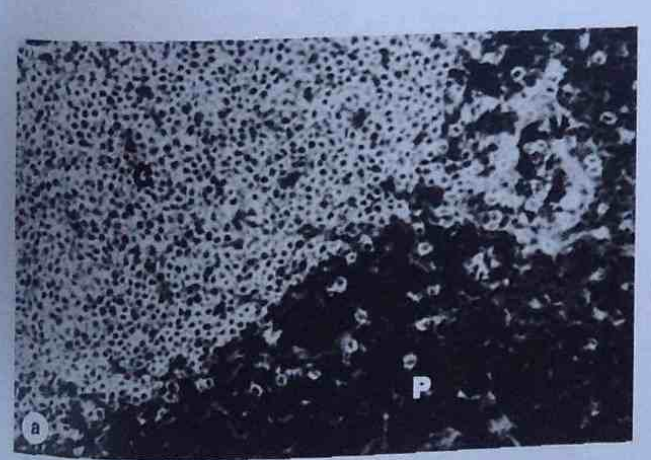
- العديد من الخلايا الشبكية والبلاعم والخلايا المقدمة للمستضدات واللمفاويات (الشكل 14-18).
- عقيدات لمفاوية مع أو دون مراكز انتاشية مكونة بشكل أساسي من خلايا لمفاوية بائية منغمسة في تجمعات منتشرة من خلايا أخرى (الشكل 14-18).
- مناطق تحت المحفظة تدعى **الجيوب تحت المحفظية** Subcapsular sinuses مكونة من نسيج لمفاوي فيه ألياف شبكية (الشكل 14-18 و14-19). يجري اللمف الوارد من الأوعية اللمفاوية المحتوي على مستضدات وخلايا لمفاوية وخلايا مقدمة للمستضدات حول مسافات واسعة في هذه الجيوب تحت المحفظية.
- **جيوب قشرية** Cortical sinuses تنشأ من الجيوب تحت المحفظية ولها نفس ميزاتها البنيوية. تسير بين العقيدات اللمفاوية، وتستمر مع الجيوب تحت المحفظية من خلال مسافات مماثلة للموجودة في اللب (الشكل 14-17 و14-18 و14-19 و14-20).

لا يوجد حدود واضحة دقيقة لمنطقة **جنيب القشرة** مع القشرة واللب ولكن يمكن تمييزها عن القشرة الخارجية بخلوها من اللمفاويات البائية الموجودة في العقيدات ووجود تراكم الخلايا التائية ويمكن تحديدها بالمناعة الكيميائية النسيجية (الشكل 14-20). تعد الوريدات في هذه المنطقة من أهم أماكن دخول اللمفاويات من الدم إلى العقد اللمفاوية.

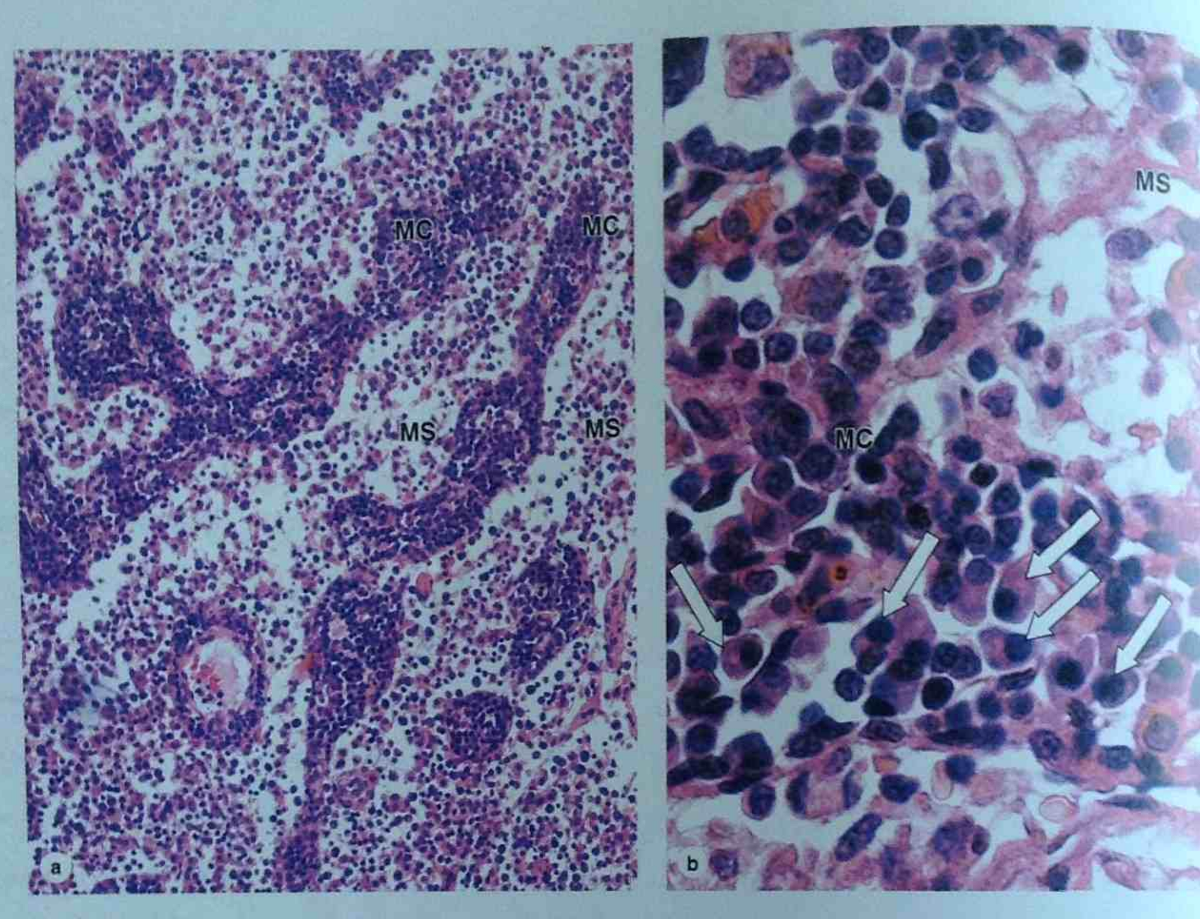
يتكون **اللب** Medulla من مكونين رئيسين:

- **الحبال اللبية** Medullay cords (الشكل 14-21) امتدادات شبه حبلية متفرعة من النسيج اللمفاوي وتنشأ من منطقة جنيب القشرة. تحتوي بشكل أساسي على خلايا بائية وغالباً خلايا بلازمية وبلاعم (الشكل 14-19 و14-21).
- تنفصل الحبال اللبية عن بعضها بمسافات واسعة تشكل فيها الخلايا والألياف الشبكية جسوراً تدعى **الجيوب اللبية** (الشكل 14-21). تحتوي الجيوب على خلايا لمفاوية والعديد من البلاعم وأحياناً كريات بيضاء محببة إذا كان اللمف الوارد من منطقة مصابة بعدوى. تتواصل الجيوب اللبية مع الجيوب القشرية وتتحد في منطقة السرة لنقل اللمف إلى أوعية لمفاوية صادرة من العقدة (الشكل 14-17).

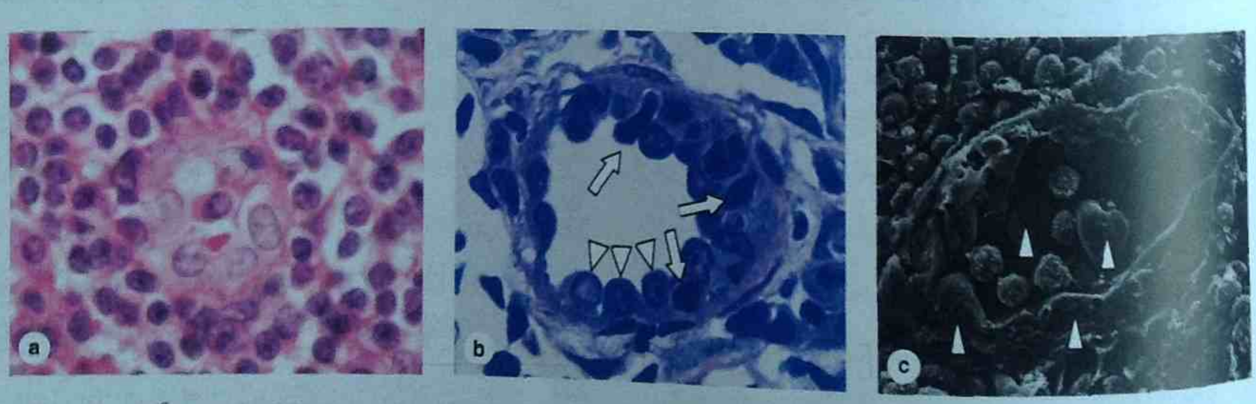




الشكل 14-20: القشرة وجنيب القشرة في العقدة اللمفاوية. جنيب القشرة هي منطقة داخلية بالنسبة القشرة بالرغم من أن معظم الخلايا اللمفاوية في القشرة هي من الخلايا البائية والعديد منها تتوضع في العقيدات، توجد الخلايا التائية في جنيب القشرة. يبين الشكل مقاطع متاخمة لعقدة لمفاوية يظهر منطقتين مفصولتين ملونة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية بواسم متألق. **(a)** تم استخدام ضد موسوم للخلايا البائية لاحظ تلون جميع الخلايا اللمفاوية البائية في القشرة (C) وحول الوريدات ذات الخلايا البطانية المرتفعة (V) وقليل من الخلايا في منطقة جنيب القشرة (P). **(b)** تم استخدام ضد موسوم للخلايا التائية، لاحظ تلون الخلايا في جنيب القشرة بكثافة وقلة التلون للقليل من الخلايا التائية في منطقة القشرة والتـي من المحتمل أن تكون خلايا تائية مساعدة. تكبير 200.



الشكل 14-21: لب العقدة اللمفاوية. (**a**) يتألف لب العقدة اللمفاوية بشكل أساسي من جيوب لبية (MS) مفصولة بحبال لبية (MC) تكثر فيها الخلايا اللمفاوية والبلازمية مقارنة مع الخلايا الأخرى. لاحظ الأوعية الدموية ضمن الحبال اللبية. تكبير 200، صبغة (H&E). (**b**) تكبير عالٍ للحبال اللبية (MC) تظهر من خلايا بلازمية (أسهم) فيها نواة كروية غير مركزية وهيولى أكثر من الخلايا اللمفاوية. يغزر في اللمف الصادر أضداد حديثة التشكل. لاحظ أيضاً جيوب لبية (MS). تكبير 400، صبغة (H&E).



الشكل 14-22: الوريدات ذات الخلايا البطانية المرتفعة High endothelial venules. (**a**) توجد في منطقة جنيب القشرة في العقد اللمفاوية وفي اللوزات ولطخات باير. تمتلك هذه الوريدات خلايا بطانية لها عموماً شكل مكعب، تسهل عبور اللمفاويات السريع إلى النسيج اللمفاوي. يتعرف بروتين L-Selectin لخلايا اللمفاوية على جزيئات غنية بالسكر على سطوح الخلايا البطانية ونتيجة لذلك تتوقف اللمفاويات في الوريدات. يشجع بروتين الأنتغرين التصاق اللمفاويات بالخلايا البطانية وبهذه الطريقة تعبر اللمفاويات عبر جدار الوريدات إلى متن العقد اللمفاوية. من الصعوبة تحديد الوريدات ذات الخلايا البطانية المرتفعة بالمقاطع النسيجية البرافينية الملونة (H&E). تكبير 400، صبغة (H&E). (**b**) مقطع مدمج بالراتنج يبين بوضوح وريدات ذات خلايا بطانية مرتفعة (رؤوس الأسهم) وخلايا لمفاوية عابرة بينها (أسهم). تكبير 400، صبغة PT. (**c**) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح لمقطع في وريدات ذات خلايا بطانية مرتفعة يظهر خمس خلايا لمفاوية نموذجية ملتصقة بالخلايا البطانية المرتفعة قبل عبورها بينها لتدخل بعدها جنيب القشرة وتنضم إلى الخلايا اللمفاوية الأخرى. تكبير 500.

تخترق **الأوعية اللمفاوية الواردة محفظة** العقدة وتفرغ محتوياتها من اللمف في الجيوب تحت المحفظية وبعدها عبر الجيوب القشرية ومن ثم ينتهي في الجيوب اللبية. يتم في أثناء عبور اللمف ترشيحه في الحبال القشرية واللبية ويتغير ويزود بخلايا مناعية. يتجمع اللمف في النهاية عند السرة ويخرج عبر الأوعية الصادرة. تساهم صمامات الأوعية اللمفاوية الصادرة والواردة في جريان اللمف باتجاه واحد.

دور العقد اللمفاوية في الاستجابة المناعية
Role of Lymph Nodes in the Immune Response

نظراً لتوزع العقد اللمفاوية في أنحاء الجسم فإن اللمف المتشكل في الأنسجة يمر على الأقل من خلال عقدة لمفاوية واحدة قبل دخوله إلى مجرى الدم. يصل اللمف إلى العقدة وقد يكون محتوياً على مستضدات إما جزيئات منحلة أو أجزاء من ميكروبات شبه محطمة أو مستضدات تم التهامها ونقلها عن طريق البلاعم والخلايا المقدمة للمستضدات. قد يحتوي اللمف على ميكروبات وسيتوكينات وخاصة إذا كان اللمف وارداً من منطقة التهابية. يتم ابتلاع المستضدات التـــي لم تبتلع سابقاً عن طريق الخلايا المقدمة للمستضد في العقد اللمفاوية وعرض جميع المستضدات على الخلايا البائية والتائية المساعدة والسامة لبدء الاستجابة المناعية.

تعد العقد اللمفاوية مكاناً هاماً لتكاثر الخلايا اللمفاوية (خاصة الخلايا البائية في المراكز الانتاشية) وأيضاً مكاناً لتحول الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية. لذا فإن اللمف الخارج من العقد اللمفاوية غنـــي بالأضداد التـــي تنتقل من اللمف إلى الدورة الدموية لتنتشر إلى أنحاء الجسم.

التطبيق الطبي

تستقبل العقد اللمفاوية التابعة لمنطقة ما اللمف من هذه المنطقة، وغالباً ما تصل الخلايا الورمية الخبيثة إلى العقد اللمفاوية ومنها تنتشر إلى أنحاء الجسم المختلفة عبر الأوعية اللمفاوية الصادرة ومنها إلى مجرى الدم. تعرف هذه العملية ***النقيلة أو الانتشار*** *Metastasis.*

ينجم عن العدوى وتحفيز المستضدات تضخم في العقد اللمفاوية. يشير تورم العقيدات التي يمكن تحسسها تحت الجلد إلى وجود التهاب واحتوائها على عدة مراكز انتاشية ينشط فيها تكاثر الخلايا اللمفاوية. تشكل الخلايا البلازمية أيضاً ما يقارب 1-3% فقط من مجموعة الخلايا في العقد اللمفاوية في حالة الراحة إلا أنها تزداد بشكل كبير في العقد المحفزة.

إعادة دوران اللمفاويات
Recirculation of Lymphocytes

نظراً لكون اللمف المتشكل في الجسم ينتهي في الدم فإن الخلايا اللمفاوية المغادرة للعقد اللمفاوية عن طريق الأوعية الصادرة تنتهي أيضاً في مجرى الدم. تغادر الخلايا اللمفاوية الدم إلى الشعيرات الدموية وتدخل إلى الأنسجة ثم تعود إلى عقدة لمفاوية أخرى. تعود معظم اللمفاويات (90%) إلى العقد اللمفاوية من خلال عبورها وريدات تالية للشعيرات الدموية في جنيب القشرة، تدعى **الوريدات ذات البطانة المرتفعة** High endothelial venules (HEVs) (الشكل 14-22). تبطن هذه الوريدات بخلايا بطانية غير عادية تتكون من خلايا مكعبة طويلة. تسهل البروتينات السكرية وبروتينات الأنتغرين Intergrins الموجودة على السطح عملية الانسلال السريع للمفاويات خارج الدم إلى المنطقة جنيب القشرية في العقدة اللمفاوية. توجد الوريدات ذات البطانة المرتفعة في أعضاء لمفاوية أخرى كالزائدة واللوزات ولطخات باير ولكنها غير موجودة في الطحال.

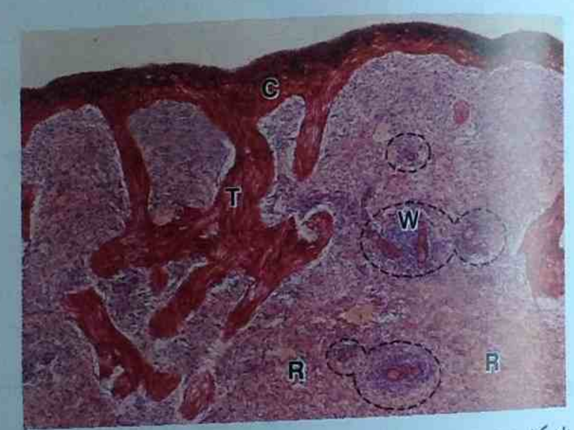
يلعب استمرار عملية إعادة اللمفاويات دوراً في المراقبة المستمرة لمعظم أجزاء الجسم مما يزيد فرصة اللمفاويات بالالتقاء بالخلايا المقدمة للمستضد النشيطة التـــي هاجرت إلى العقد اللمفاوية.

الطحال Spleen

أكبر تجمع لنسيج لمفاوي في الجسم وهو الوحيد المسؤول عن ترشيح الدم مما يجعل الطحال عضواً هاماً في الدفاع ضد المستضدات المحمولة بالدم. يعد أيضاً المكان الرئيس لتحطيم كريات الدم الحمراء الكهلة. كما هو الحال في الأعضاء اللمفاوية الثانوية يعد الطحال مكاناً لإنتاج

الأضداد واللمفاويات النشيطة التـــي تصل إلى الدم. تقوم البلاعم في الطحال ببلعمة أي جزيئة دخيلة إلى الدم.

يحاط الطحال بمحفظة من نسيج ضام كثيف تخرج منها حجب تقسم متن الطحال أو **اللب الطحالي** Splenic pulp (الشكل 14-23). تحتوي الحجب الكبيرة التـــي تنشأ من سرة الطحال على السطح الأنسي للطحال على ألياف عصبية وشرايين تزود الطحال بالدم وأوردة تعيد الدم إلى مجرى الدم. تغادر الأوعية اللمفاوية التـــي تنشأ من اللب الطحالي عبر السرة عن طريق الحجب.



الشكل 14-23: الطحال. تتواصل محفظة الطحال (C) مع الترابيق (T) التـــي تقسم الطحال جزئياً إلى عضو ما يشبه لب داخلي. يحتل اللب الأحمر معظم متن الطحال بينما يقتصر وجود اللب الأبيض في مناطق صغيرة محصورة وبشكل أساسي حول الشرينات المركزية. يعزى تسمية المناطق باللب الأحمر والأبيض إلى لونها في العينات الطازجة. يمتلئ اللب الأحمر بجميع أنواع خلايا الدم التـــي تتوضع في الحبال والجيوب الطحالية بينما يتكون اللب الأبيض من نسيج لمفاوي. يدخل ويخرج من سرة الطحال أوعية دموية ولمفاوية كبيرة. تكبير 20، صبغة (PSH).

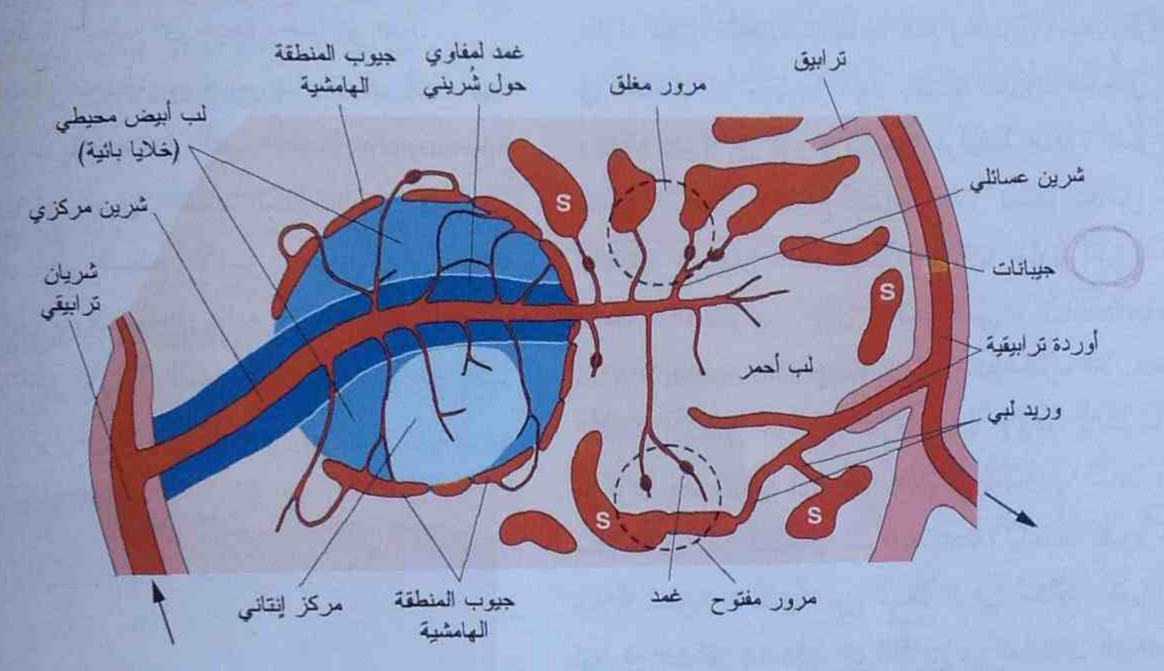
اللب الطحال Splenic pulp

يتألف الطحال من نسيج ضام شبكي يحتوي على خلايا شبكية والعديد من اللمفاويات وخلايا الدم الأخرى وبلاعم وخلايا مقدمة للمستضدات. يتكون اللب الطحالي من جزأين هما **اللب الأبيض** White pulp و**اللب الأحمر** Red pulp (الشكل 14-23). تتكون كتل اللب الأبيض الصغيرة من **عقيدات لمفاوية وأغماد لمفاوية** محيطة بالشرين بينما يتكون اللب الأحمر من **حبال طحالية** (تدعى حبال بيلروث Billroth cords) **وأشباه جيوب مملوءة بالدم**.

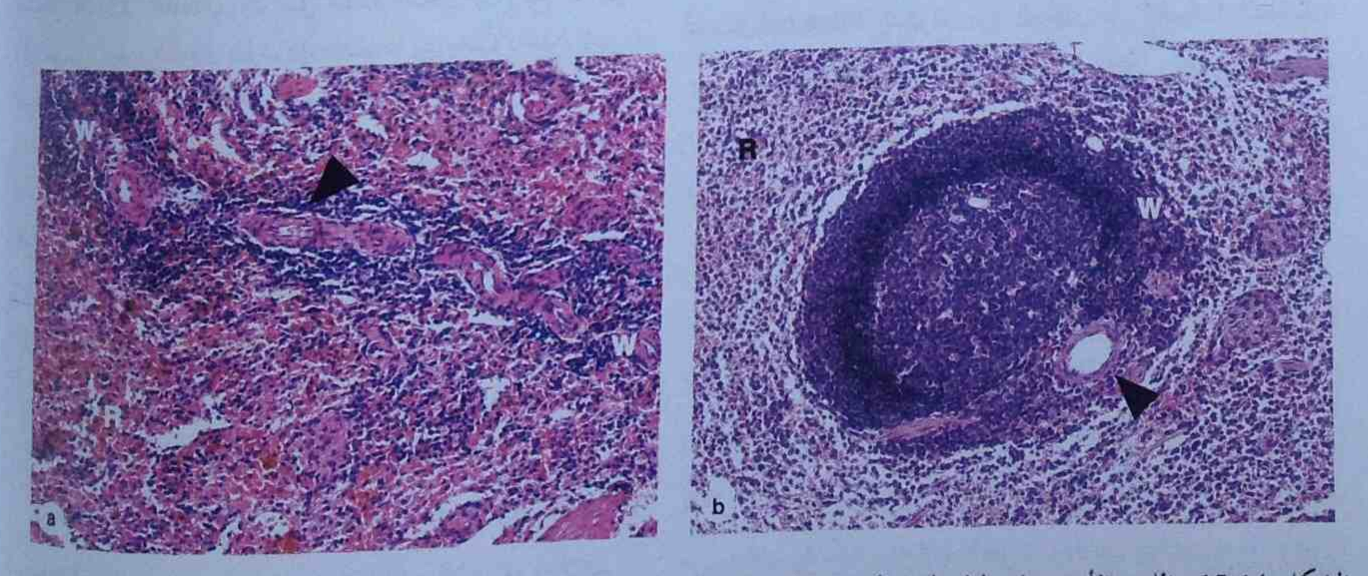
تلعب الجملة الوعائية المجهرية في الطحال دوراً هاماً لكونه عضواً متخصصاً بمعالجة الدم وما تزال الجملة الوعائية في الطحال غير مفهومة تماماً. ينقسم الشريان الطحالي بعد دخول السرة إلى **فروع شريانية ترابيقية** صغيرة تسير مع تفرعات حجب النسيج الضام. تغادر بعدها لتدخل متن الطحال كشرايين مغلفة بغمد من خلايا لمفاوية تائية تدعى **الغمد اللمفاوي حول الشريـــني** Periarteriolar lymphatic sheath **PALS** الذي يعتبر جزءاً من اللب الأبيض (الشكل 14-24). تُعرف هذه الأوعية **بالشرينات مركزية** Central arterioles (الشكل 14-25). تحاط بعد مسيرها في متن الطحال لمسافات مختلفة بأعداد كبيرة من خلايا لمفاوية معظمها من النمط البائي مشكلةً عقيدات لمفاوية (الشكل 14-25). إن الشُرين في العقيدات اللمفاوية لامركزي التوضع إلا أنه ما زال يطلق عليه شُرين مركزي. يتفرع الشرين المركزي في أثناء عبوره اللب الأبيض إلى فروع أصغر تغذي النسيج اللمفاوي المحيطي (الشكل 14-24).

يحيط بالعقيدات اللمفاوية منطقة تدعى **منطقة هامشية** Marginal zone تتكون من العديد من الجيوب الدموية ونسيج لمفاوي (الشكل 14-24 و14-25b). تحتوي المنطقة الهامشية على اللمفاويات والعديد من البلاعم والكثير من المستضدات الدموية لذا فهي تلعب دوراً أساسياً في النشاطات المناعية في الطحال. بعد مغادرة اللب الأبيض يرق الغمد اللمفاوي المحيط بالشرين المركزي تدريجياً. ينقسم الشُرين المركزي ليشكل **شرينات عسائلية** (مكنسية) Penicillar arterioles مستقيمة (الشكل 14-24). تحاط بعض الشعيرات الدموية الناتجة عن الشرينات العسائلية بغمد من خلايا شبكية وخلايا لمفاوية وبلاعم والتـــي ما تزال أهميتها الوظيفية غامضة.

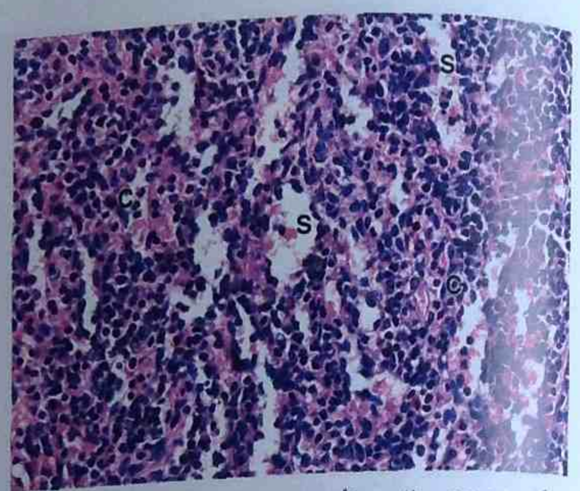
يتكون **اللب الأحمر** Red pulp بشكل كامل من حبال طحالية وأشباه جيوب وريدية (الشكل 14-26). تحتوي الحبال الطحالية على شبكة من خلايا شبكية وألياف تدعم الخلايا اللمفاوية T وB وبلاعم وخلايا بلازمية والعديد من خلايا الدم (كريات حمراء وصفيحات دموية وكريات بيضاء



الشكل 14-24: جريان الدم في الطحال. مظهر تخطيطي لجريان الدم وبنية الطحال، من الشريان الترابيقي إلى الوريد الترابيقي. تدعى الفروع الصغيرة من الشرايين الترابيقية شرينات مركزية تصبح في اللب الأبيض مغلفة بغمد من خلايا لمفاوية يدعى الغمد اللمفاوي حول الشريني (PALS). تشكل الخلايا اللمفاوية البائية لهذه الأغمدة عقيدات لمفاوية تعتبر كتل خلوية كبيرة في اللب الأبيض تتوضع حولها جيوب هامشية. يصدر عن الشرين المركزي في اللب الأبيض فروع شرينية تدعى شرينات عسائلية تفضي إلى شعيرات مغمدة وفيها يجري الدم في دورة مغلقة إلى جيوب الطحال (S) أو في دورة مفتوحة يعبر الدم من الأوعية إلى النسيج اللمفاوي لحبال الطحال في اللب الأحمر.



الشكل 14-15: اللب الأبيض في الطحال. يتكون اللب الأبيض من نسيج لمفاوي يحيط بشرينات مركزية (كغمد) لمفاوي حول شريني (PALS) وعقيدات لمفاوية مكونة من خلايا بائية في الغمد. (a) مقطع طولي في اللب الأبيض (W) في الغمد اللمفاوي حول الشريني (PALS) المحيط بالشرين المركزي (رأس سهم). يحيط اللب الأحمر (R) بالغمد اللمفاوي حول الشريني. (b) عقيدة لمفاوية كبيرة ذات مركز انتاشي تشكل غمداً لمفاوياً حول شريني. يتوضع الشرين المركزي (رأس السهم) في محيط العقيدة اللمفاوية. لاحظ جيوباً صغيرة في المنطقة الهامشية بين اللب الأبيض والأحمر. كلاهما تكبير 20، صبغة (H&E).



الشكل 14-26: اللب الأحمر في الطحال. يتكون اللب الأحمر الطحالي من أشباه جيوب وريدية (S) وحبال طحالية (C) وكلاهما يحتوي على جميع أنواع خلايا الدم. تدعى الحبال الطحالية بحبال بيلروث وهي نسيج شبكي غنـــي بالخلايا اللمفاوية. تبطن الجيوب بخلايا بطانية غير عادية وغير حرشفية. تكبير 40، صبغة (H&E).

محببة). تنفصل حبال الطحال عن بعضها بجيبيانات واسعة غير منتظمة الشكل (الشكل 14-24 و14-27). تُبطن الجيبيانات بخلايا بطانية متطاولة تدعى **الخلايا العصوية** stave cells محورها الطولي موازٍ لجريان الدم في الجيبيانات. تُغلف هذه الخلايا بألياف شبكية تتوضع بشكل عرضي شبيه بالأطواق المحيطة بالألواح الخشبية للبرميل (الشكل 14-28).

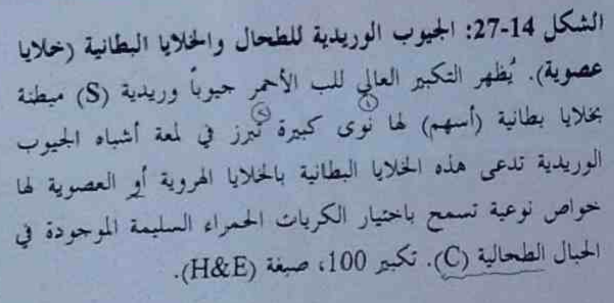
تحاط الجيبيانات الطحالية شديدة النفوذية بصفيحة قاعدية غير كاملة. يبلغ قطر المسافات بين الخلايا البطانية في الجيبيانات الطحالية 2-3 ميكرون أو أقل بحيث تسمح بمرور الخلايا ذات الطبيعة المرنة بسهولة عبر حبال اللب الأحمر إلى لمعة الجيبيانات. من الصعوبة بمكان تمييز الجيبيانات والحبال الطحالية بالمجهر نظراً لامتلاء الجيبيانات الطحالية بالدم وصغر حجمها وارتشاح الحبال الطحالية بكريات الدم الحمراء.

جريان الدم في اللب الأحمر

Blood Flow in the Red Pulp

يجري الدم في اللب الأحمر بطريقتين (الشكل 14-24). في **الدورة المغلقة** Closed circulation تُفرغ الشرينات العسائلية والشعيرات المتفرعة منها محتوياتها مباشرة في الجيبيانات لذا يبقى الدم مغلقاً ضمن البطانة الوعائية أما في

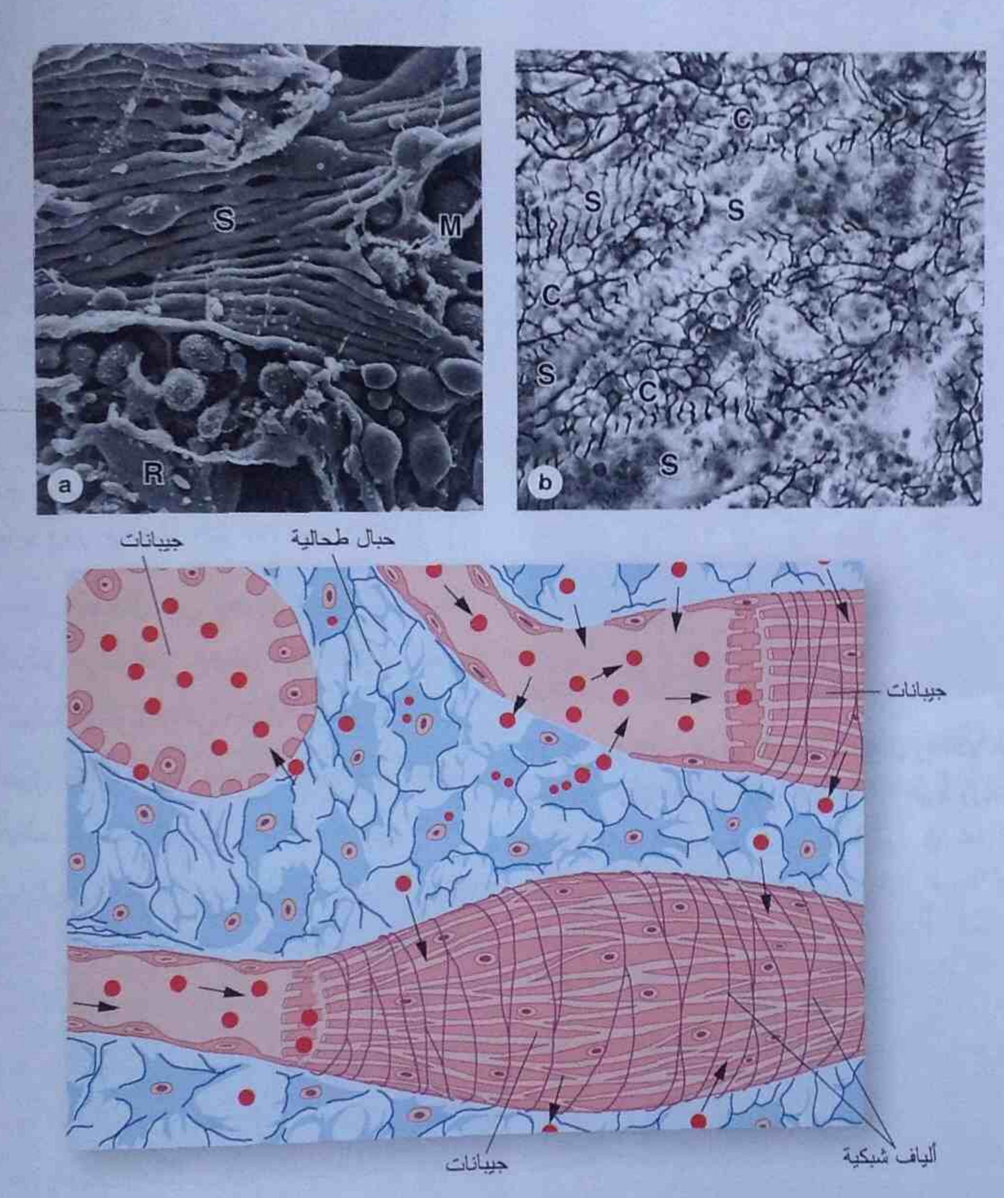




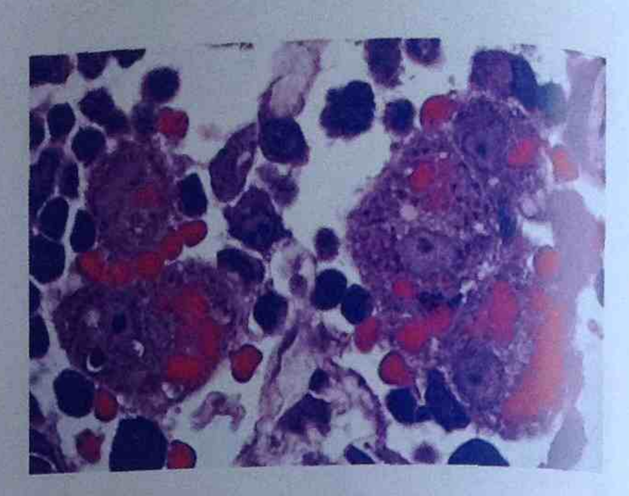
الشكل 14-27: الجيوب الوريدية للطحال والخلايا البطانية (خلايا عصوية). يُظهر التكبير العالي للب الأحمر جيوباً وريدية (S) مبطنة بخلايا بطانية (أسهم) لها نوى كبيرة تبرز في لمعة أشباه الجيوب الوريدية تدعى هذه الخلايا البطانية بالخلايا الهروية أو العصوية لها خواص نوعية تسمح باختيار الكريات الحمراء السليمة الموجودة في الحبال الطحالية (C). تكبير 100، صبغة (H&E).

الدورة المفتوحة Open circulation تُفرغ الشرينات العسائلية الأخرى ذات النهايات المفتوحة محتوياتها في النسيج السدوي للحبال الطحالية. يتم بهذه الطريقة عودة البلازما وعَناصِرُ الدَّمِ الخلوية إلى الجملة الوعائية من خلال العبور بين الخلايا المبطنة العصوية في الجيبيانات دون مشاكل كالصفيحات الدموية والكريات البيضاء والحمراء السليمة المرنة. بعد أن تعيش الكريات الحمراء ما يقارب 120 يوماً يلاحظ تغيرات في أغشيتها وتصبح منتفخة وقليلة المرونة وترسل إشارات ليتم التهامها من البلاعم في الحبال الطحالية (الشكل 14-29). يتابع الدم جريانه من الجيبيانات إلى أوردة اللب الأحمر التـــي تتحد مع بعضها وتدخل الترابيق مشكلة ما يسمى **الأوردة الترابيقية** Trabecular veins (الشكل

14-29). ينشأ الوريد الطحالي من الأوردة الترابيقية ويخرج من سرة الطحال. لا تحتوي الأوردة الترابيقية على عضلات ملساء في جدرانها ولكنها تشبه قنوات مجوفة في النسيج الضام الترابيقي محددة بخلايا بطانية.



الشكل 14-28: بنية ووظيفة أشباه الجيوب (الجيبانات) الطحالية. الخلايا البطانية العصوية المبطنة للجيوب الوريدية في اللب الأحمر للطحال هي خلايا طويلة تتوضع طولياً على طول الجيبانات. يصعب تمييز الشكل المتطاول للخلايا بالمجهر الضوئي (راجع الشكل 14-26). (**a**) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح يبين صف متواز من خلايا عصوية (S) والعديد من البلاعم (M) في اللب الأحمر المحيطي (R). تكبير 500. (**b**) تُظهر مقاطع الطحال المصبوغة بالفضة أليافاً شبكية سوداء اللون تحيط بالحبال الطحالية (C). الغشاء القاعدي للخلايا العصوية غير مستمر ومفتوح لعبور الخلايا. تكبير 400، صبغة الفضة. (**c**) رسم تخطيطي يوضح مكونات الجيوب الطحالية مع بنى تشبه تقريباً برميلاً خشبياً منتظماً. تجري الخلايا الدموية في الدورة الدموية المفتوحة في الحبال الطحالية للب الأحمر وتتحرك تحت الضغط أو بوساطة نشاطها بين الخلايا الهروية البطانية وتدخل بعدها إلى الجملة الوعائية وتغادر الطحال من خلال الوريد الطحالي. يتم بلعمة الكريات الحمراء الكهلة أو الهرمة التي لا تستطيع النفوذ بين الخلايا البطانية العصوية عن طريق البلاعم.



الشكل 19.14: إزالة الكريات الحمر بالبلاعم في الطحال. صورة مجهرية لخمس بلاعم في الحبال الطحالية تبين بلعمة كريات حمراء هرمة. يخضع غشاء الكرية الحمراء بعد نحو 120 يوماً من العمل لتغيرات وانتفاخ وهي إشارات تثير عملية التهامها بالبلاعم في حبال النسيج الشبكي بين الجيوب الوريدية. تعبر الكريات الحمراء السليمة والمرنة بين الخلايا العصوية وتدخل الجيوب، يتم التهام الكريات الحمراء المبتلعة بشكل كامل ضمن الجسيمات الحالة. يتحرر الحديد من الهيموغلوبين المرتبط مع بروتينه الناقل (الترانسفيرين) ويعود إلى مجرى الدم ليعاد استخدامه في تشكل الكريات الحمراء في نقي العظم. يرتبط الحديد الخالي من بروتين الهيم إما مع بروتينه الناقل الهيموبكسين Hemopexin أو مستقلبه البيلروبين ويطرح في الصفراء من الخلايا الكبدية. يزداد عدد الكريات الحمر "الشاذة" في مجرى الدم بعد استئصال الطحال ويتم التخلص منها عن طريق الكبد ونقي العظم. تكبير 400، صبغة PT.

التطبيق الطبي

على الرغم من أن الطحال يقوم بوظائف مهمة عديدة في الجسم إلا أنه غير ضروري للحياة. يمكن استئصال الطحال في بعض الحالات (كالإصابة أو الأذية البطنية الناتجة عن تمزق في محفظة الطحال وبعض حالات فقر الدم وخلل في الصفيحات الدموية). في هذه الحالة فإن بعض الأعضاء كالكبد ونقي العظم تقوم بالعديد من وظائف الطحال. كما أن خطر العدوى يزداد في الأشخاص المُستأصل طحالهم.

15 الجهاز الهضمي Digestive Tract

يتألف الجهاز الهضمي من قناة هضمية تشمل التجويف الفموي والمري والمعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة والمستقيم والشرج، إضافة على غدد ملحقة هي الغدد اللعابية والكبد والبنكرياس (الشكل 15-1). تتمثل وظيفة الجهاز الهضمي في الحصول من الطعام المهضوم على الجزئيات الضرورية للمحافظة على الجسم ونموه وتزويده بالطاقة. تُهضم الجزئيات الكبيرة كالبروتينات والشحوم والسكريات المعقدة والحموض النووية إلى جزيئات صغيرة كي يسهل امتصاصها من خلال الطبقة المبطنة للجهاز الهضمي، وغالباً في الأمعاء الدقيقة. الماء والفيتامينات والأملاح من الطعام المتناول يتم امتصاصها أيضاً. تشكل الطبقة الداخلية للجهاز الهضمي حاجزاً واقياً بين محتويات لمعة الجهاز الهضمي وبين الوسط الداخلي للجسم.

تبدأ عملية الهضم في الفم حيث يتم ترطيب الطعام باللعاب وتقوم الأسنان بطحنه إلى قطع صغيرة. يبدأ الهضم الأولي للسكريات في الفم بوساطة أنزيمات اللعاب ويستمر في المعدة والأمعاء الدقيقة حيث يتم امتصاص المكونات الأساسية للطعام (أحماض أمينية، قليل السكاريد، أحماض دهنية حرة وغليسريدات أحادية). يحدث امتصاص الماء في الأمعاء الغليظة مما يجعل محتويات الأمعاء غير المهضومة شبه صلبة.

البنية العامة للجهاز الهضمي

General Structure of the Digestive Tract

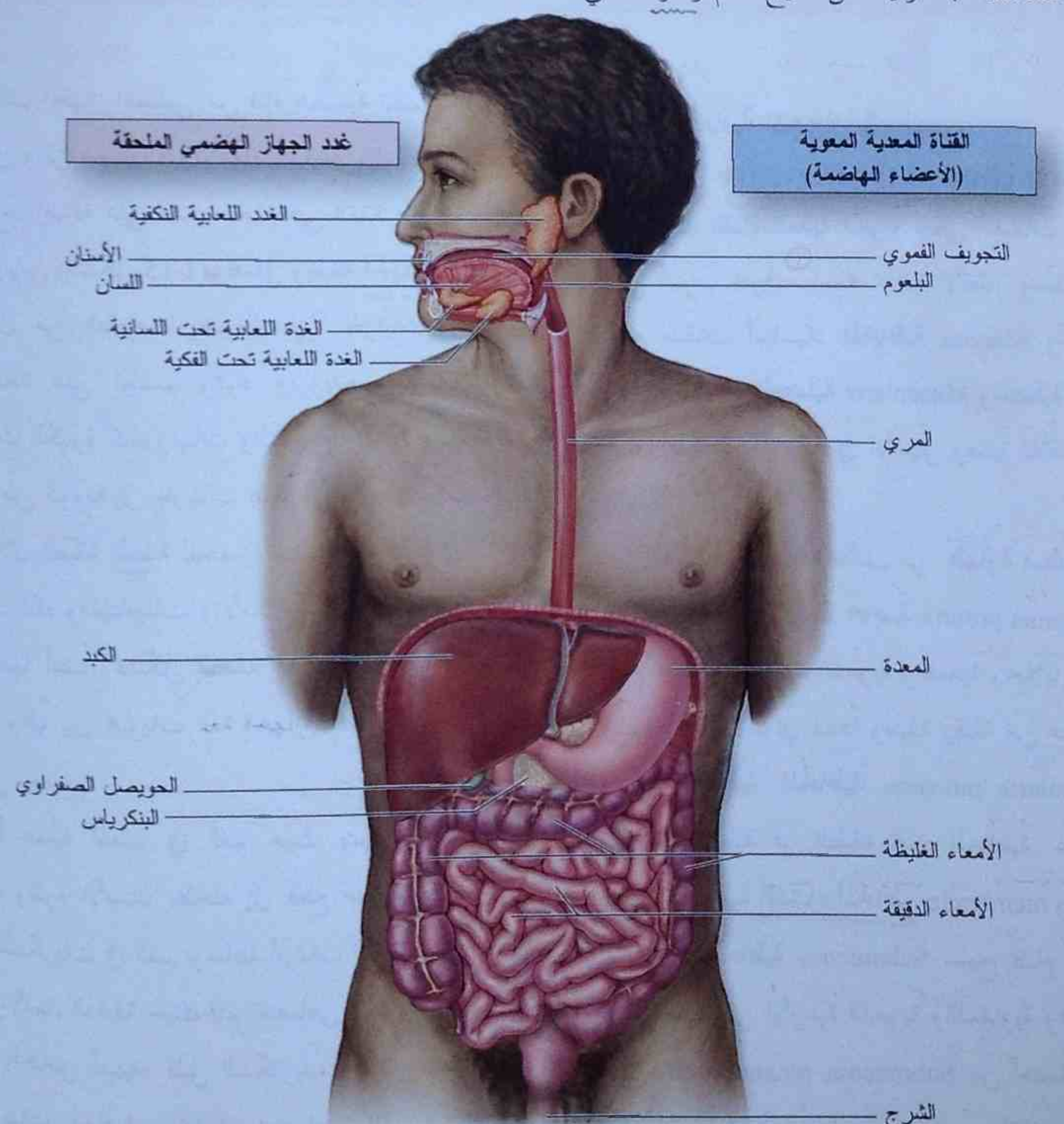
تمتلك القناة المعدية المعوية بعض الصفات البنيوية العامة فهي أنبوب مجوف بلمعة مختلفة الأقطار وجدار مكون من أربع طبقات أساسية: **المخاطية** Mucosa **وتحت المخاطية** Submucosa **والعضلية** Muscularis **والمصلية** Serosa. بنية هذه الطبقات ملخصة في الأسفل ومبنية للأمعاء الدقيقة في (الشكل 15-2).

المخاطية Mucosa تتألف من: **ظهارة مبطنة** Epithelial lining **وتحتها صفيحة خاصة** Lamina propria من نسيج ضام غنـــي بالأوعية الدموية واللمفية وخلايا عضلية ملساء ولمفية أحياناً يحتوي غدداً وطبقة رقيقة من عضلات ملساء تدعى **العضلية المخاطية** Muscularis mucosae تفصل الطبقة المخاطية عن الطبقة تحت المخاطية. عادة ما تدعى الطبقة المخاطية **الغشاء المخاطي** Mucous membrane.

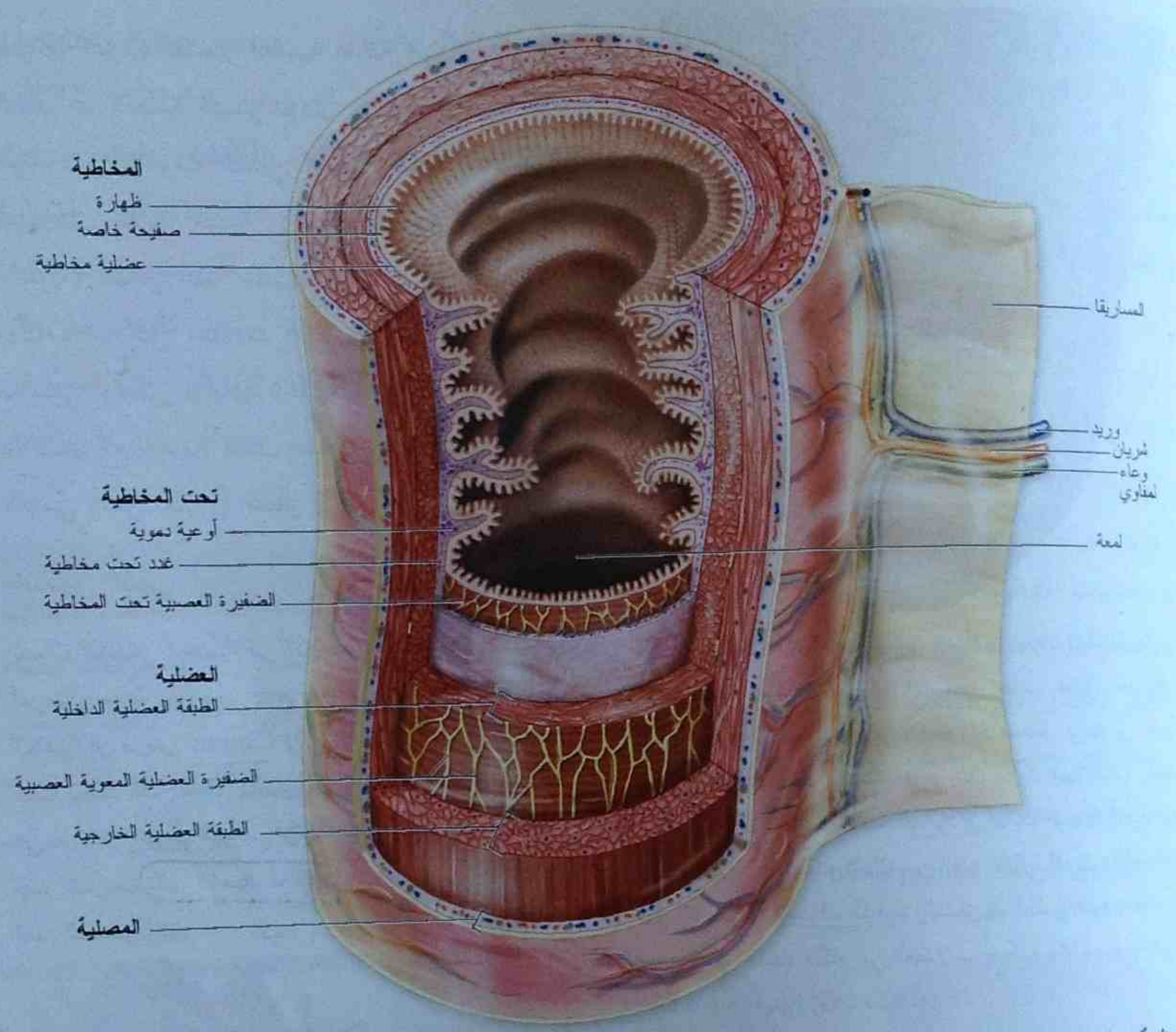
تحت المخاطية Submucosa نسيج ضام كثيف يحتوي على العديد من الأوعية الدموية واللمفاوية **وضفيرة عصبية تحت مخاطية** Submucosa plexus من أعصاب ذاتية كما يمكن أن تحتوي أيضاً على غدد ونسيج لمفاوي.

العضلية Muscularis سميكة مكونة من خلايا عضلية ملساء ذات اتجاه حلزونـــي وتقسم إلى طبقتين: **داخلية** قريبة من اللمعة وتتوضع فيها العضلات بشكل دائري **وخارجية** تتوضع فيها العضلات بشكل طولي في معظم الأحيان. يتوضع في النسيج الضام الموجود بين الطبقتين العضليتين أوعية دموية ولمفاوية **وضفيرة عصبية عضلية معوية ذاتية** Myenteric nerve plexus. تشكل هذه الضفيرة والضفيرة العصبية تحت المخاطية **الجهاز العصبـــي المعوي** Enteric nerve system في القناة الهضمية، الذي يحتوي على عصبونات ذاتية كبيرة تعمل بشكل مستقل عن الجهاز العصبـــي المركزي (CNS).

المصلية Serosa طبقة رقيقة من نسيج ضام رخو غنـــي بالأوعية الدموية واللمفاوية والنسيج الدهنـــي تغطى بظهارة حرشفية بسيطة تدعى **الظهارة المتوسطة** Mesothelium. تتواصل الطبقة المصلية في التجويف البطنـــي مع المساريقا Mesenteries (أغشية رقيقة مغطاة بظهارة متوسطة على كلا الجانبين) التـــي تدعم الأمعاء ومع الصفاق Peritoneum الغشاء المصلي الذي يبطن جدار التجويف البطنـــي (الشكل 15-1). تستبدل الطبقة المصلية **بطبقة برانية** Adventitia layer سميكة مكونة من نسيج ضام يحتوي على أوعية دموية وأعصاب دون ظهارة متوسطة في المناطق التـــي يلتصق فيها الأنبوب الهضمي مع أعضاء أو تراكيب بنيوية أخرى كالمري.



الشكل 15-1: الجهاز الهضمي. يتألف الجهاز الهضمي من قناة تمتد من الفم (التجويف الفموي) إلى الشرج إضافة إلى الغدد الملحقة التـــي تفرغ في القناة الهضمية وبشكل أساسي الغدد اللعابية والكبد والبنكرياس.



الشكل 15-2: **الطبقات الأساسية وتنظيمها في القناة الهضمية.** يوضح الرسم التخطيطي بنية جزء من الأمعاء الدقيقة، لاحظ أربع طبقات رئيسة ومكوناتها الأساسية على يسار الشكل. الأمعاء معلقة بالمساريقا وهي أماكن الأوعية الدموية واللمفاوية القادمة من الأمعاء.

تتمثل الوظائف الأساسية للظهارة المبطنة للجهاز الهضمي بمايلي:

- تأمين حاجز عبور انتقائي بين محتويات أنبوب الهضم وأنسجة الجسم
- تسهيل انتقال وهضم الطعام
- تسريع عملية امتصاص المنتجات الناجمة عن عملية الهضم
- إفراز هرمونات تؤثر على نشاط الجهاز الهضمي
- إفراز مخاط من أجل التزليق والحماية.

تلعب العقيدات اللمفاوية الغزيرة في الصفيحة الخاصة والطبقة تحت المخاطية بالمشاركة مع الظهارة دوراً في منع دخول الجراثيم إلى داخل الكائن الحي. إن الدعم المناعي ضروري جداً لكون كامل القناة الهضمية ما عدا الفم والمري والشرج مبطنة بظهارة بسيطة رقيقة وهذه الظهارة أكثر عرضة للأذى. تتوضع الصفيحة الخاصة مباشرة تحت الظهارة وهي منطقة غنية بالبلاعم والخلايا اللمفاوية التي تنتج بعضها أضداداً تتمثل بشكل أساسي في الغلوبولين المناعي A (IgA) الذي يرتبط (ببروتين إفرازي) تنتجه الخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء ثم يتحرر إلى اللمعة المعوية. يحمي المعقد (IgA والبروتين الإفرازي) من الإصابات الفيروسية والجرثومية. إن IgA مقاوم للأنزيمات المحلة للبروتينات لذا يوجد معها في اللمعة دون أن يتخرب.

تساهم الطبقة العضلية المخاطية في حركة الطبقة المخاطية بشكل مستقل عن الحركات الأخرى للجهاز الهضمي مما يؤدي إلى زيادة احتكاك الطبقة المخاطية مع

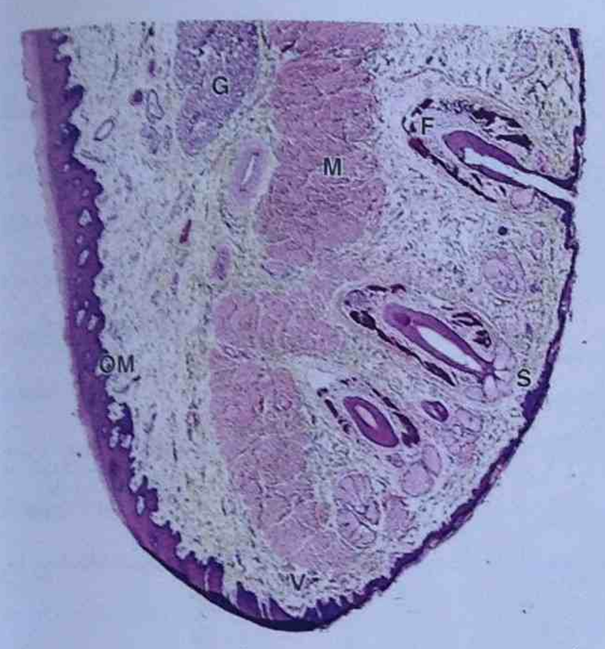
الطعام. تشرف الضفائر العصبية الذاتية على توليد وتنظيم التقلصات العضلية التـي تؤدي إلى دفع وخلط الطعام الموجود في الأنبوب الهضمي. تتكون الضفائر العصبية من تجمعات لخلايا عصبية (عصبونات متعددة الأقطاب حشوية) تشكل عقداً عصبية (نظيرة ودية). تسمح شبكة الألياف ما قبل وما بعد العقدية في الجهاز العصبـي الذاتـي وبعض الألياف الحسية الحشوية في هذه العقد بالاتصال مع بعضها. يختلف عدد العقد العصبية في الأنبوب الهضمي ولكن تكثر في المناطق الأكثر حركية.

التطبيق الطبي

تصاب الضفائر العصبية في الأنبوب الهضمي بأذى شديد في أمراض معينة كمرض Hirschsprung (ضخامة القولون الخلقي) أو مرض Chagas (الإصابة بالترتبانوزوما كروزي) حيث يحدث تلف لمعظم العصبونات وينتج عن ذلك اضطرابات في حركية الأنبوب الهضمي وتمدد متكرر في بعض المناطق. يُفسر تشريحياً تأثير الإجهاد العاطفي على القناة الهضمية بغزارة المدد العصبي الذاتي.

التجويف الفمي Oral Cavity

يبطن تجويف الفم بظهارة مطبقة حرشفية قرنية أو لا قرنية وذلك حسب المنطقة (الشكل 15-1). تلعب الطبقة القرنية دوراً في حماية مخاطية الفم من الأذى في أثناء عملية المضغ، متطورة جداً في الحنك الصلب واللثة. تحتوي الصفيحة الخاصة في هذه المناطق على الكثير من الحليمات التـي تستند مباشرة على النسيج العظمي. يُغطى الحنك الرخو والشفاه والخدود وأرضية الفم بظهارة مسطحة مطبقة لا قرنية. تتوسف الخلايا السطحية باستمرار وتستبدل بنسائل الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية للظهارة. تحوي الصفيحة الخاصة على حليمات تشبه حليمات أدمة الجلد وتتواصل مع الطبقة تحت المخاطية المحتوية على غدد لعابية صغيرة منتشرة. يحتوي الحنك الرخو على لب أو مركز من عضلات (هيكلية وعقيدات لمفاوية). تحوي **الشفاه** Lips على عضلات هيكلية ويظهر تحول الظهارة الفموية اللاقرنية إلى ظهارة قرنية للجلد (الشكل 15-3).



الشكل 15-3: الشفة. صورة مجهرية بتكبير ضعيف لشفة مغطاة من جانب بغشاء مخاطي فموي (OM) ويُغطى الجانب المقابل بالجلد (S) الذي يحتوي على جريبات شعر (F) وغدد ملحقة. يوجد بين الجزء الفموي والجلد الطبيعي منطقة حمراء (V) تكون فيها البشرة رقيقة جداً خفيفة التقرن وشفافة للدم الموجود في الجملة الوعائية المجهرية في النسيج الضام. تخلو هذه المنطقة من الغدد المفرزة للعرق والزهم لذا فهي أكثر عرضة للجفاف الشديد والتشقق في الطقس البارد والجاف. يوجد داخل الشفاه الكثير من العضلات الهيكلية (M) والعديد من الغدد اللعابية الصغيرة (G). تكبير 10، ملون H&E

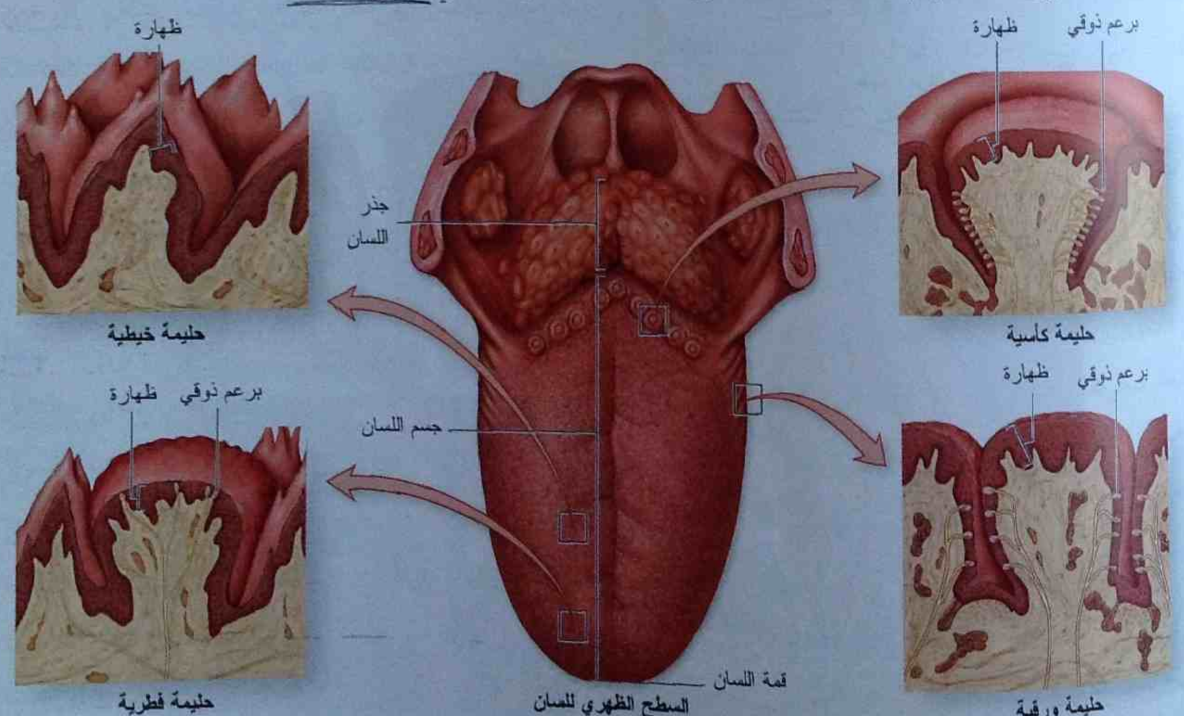
اللسان Tongue

كتلة من عضلات مخططة مغطاة بغشاء مخاطي تختلف بنيته حسب المنطقة. تتقاطع الألياف العضلية مع بعضها في ثلاثة اتجاهات مفصولة عن بعضها بنسيج ضام. يلتصق الغشاء المخاطي للسان مع العضلات بشدة نظراً لاختراق النسيج الضام في الصفيحة الخاصة في الفراغات الموجودة بين الحزم العضلية. يكون السطح السفلي (البطنـي) للغشاء المخاطي في اللسان أملس بينما يكون السطح الظهري غير منتظم ومغطى أمامياً بعدد كبير من بروزات صغيرة تدعى **الحليمات** Papillae. ينفصل الثلث الأول الخلفي لسطح اللسان الظهري عن الثلثين الأماميين بميزاب لها شكل حرف (V) يدعى **الثلم الانتهائي** Terminal sulcus. يوجد خلف هذه الحافة جذر اللسان الذي يظهر على سطحه العديد من الانتفاخات تمثل اللوزات اللسانية وتجمعات أصغر تمثل

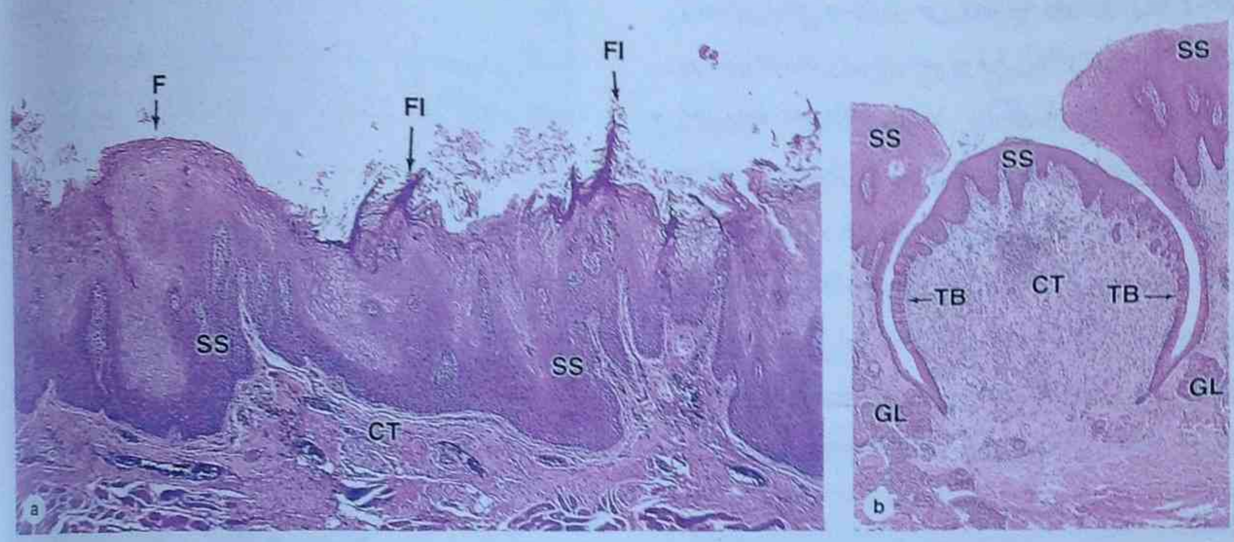
عقيدات لمفاوية (الشكل 15-4).

تمتلك العديد من الحليمات في الجزء الأمامي من اللسان بروزات من الغشاء المخاطي بأشكال ووظائف مختلفة ويمكن تمييز أربعة أنواع من الحليمات (الشكل 15-4).

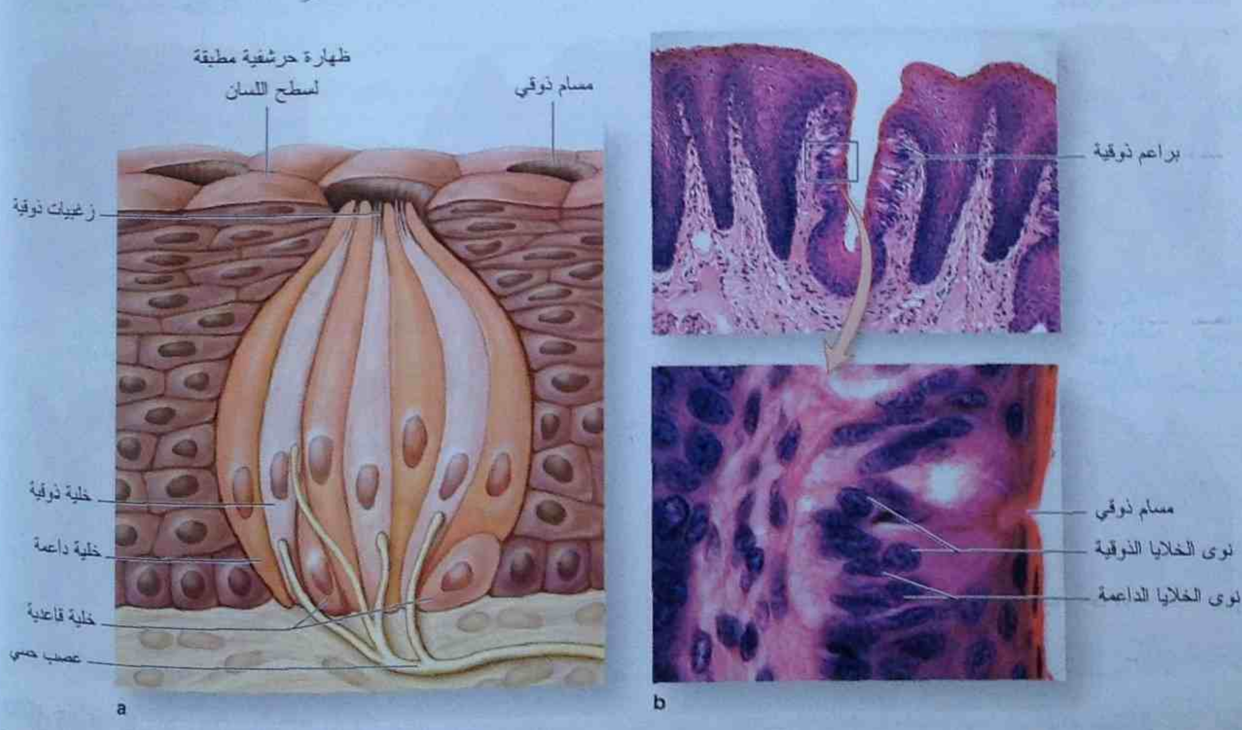
- **الحليمات الخيطية** Filiform papillae (الشكل 15-5) غزيرة للغاية ولها شكل مخروطي طويل، ظهارتها شديدة التقرن وخالية من البراعم الذوقية ومسؤولة عن إعطاء الشكل الرمادي أو الأبيض للسان. تلعب أيضاً دوراً ميكانيكياً من خلال إعطاء خشونة لسطح اللسان الذي يسهل حركة الطعام في أثناء المضغ.
- **الحليمات الفطرية (الكمئية)** Fungiform papillae (الشكل 15-5) قليلة العدد وخفيفة التقرن لها شكل يشبه الفطر وتحتوي على لُب من نسيج ضام. توجد بشكل متناثر بين الحليمات الخيطية وتحتوي على براعم ذوقية متناثرة على سطحها العلوي.
- **الحليمات الورقية** Foliate papillae قليلة التطور عند الإنسان البالغ وتتكون من هضاب متوازية وأثلام على جوانب اللسان وفيها براعم ذوقية.
- **الحليمات المحوطة** Vallate **(الكأسية)** Circumvallate papillae (الشكل 15-5) قليلة العدد وأكبر الحليمات اللسانية حجماً، تحتوي على أكثر من نصف براعم الذوق عند الإنسان وتشكل 7-12 حليمة كأسية خط على شكل حرف V قبل الثلم الانتهائي. تفرغ أقنية العديد من الغدد المصلية (غدد فون إبنر Von Ebner) محتوياتها في ميزاب عميق يحيط بشكل دائري في كل حليمة كأسية. يساهم الشكل الخندقي باستمرار جريان السوائل فوق عدد كبير من براعم الذوق على طول حواف الحليمات حيث تلعب مفرزاتها دوراً مهماً في إزالة جزئيات الطعام في المنطقة المجاورة لبراعم الذوق لذا يمكنها استقبال وتحليل المنبهات الذوقية الجديدة. تفرز هذه الغدد أنزيم الليباز الذي يمنع تشكل طبقة كارهة للماء فوق براعم الذوق التـي تعرقل وظيفتها.



الشكل 15-4: اللسان والحليمات اللسانية. يشكل الثلث الخلفي من اللسان جذر اللسان أما الثلثان الأماميان فهما يشكلان جسم اللسان. تمتلئ مخاطية جذر اللسان بكتل من عقيدات لمفاوية مفصولة عن بعضها بخبايا تمثل اللوزات اللسانية. يوجد على جسم اللسان أربعة أنواع من الحليمات تحتوي على لب من نسيج ضام مغطى بظهارة حرشفية مخاطية. تؤمن الحليمات الخيطية المشار إليها في الشكل الاحتكاك للمساعدة في تحريك الطعام في أثناء عملية المضغ. تشبه الحليمات الورقية تلة أو هضبة وهي متطورة جداً في الأطفال اليافعين وتوجد على جانبـي اللسان بينما توجد الحليمات الفطرية متناثرة على السطح الظهري للسان. يوجد 4-12 حليمة كأسية كبيرة جداً تصطف على شكل حرف V قرب الثلم الانتهائي. تتواجد براعم ذوقية في الحليمات الفطرية والورقية ولكن تكثر بشكل كبير في الحليمات الكأسية.



الشكل 15-5: الحليمات اللسانية. (a) مقطع في السطح الظهري للسان يوضح حليمات خيطية (FI) وفطرية (F) وكلاهما بروزات من نسيج ضام (CT) مغطى بظهارة حرشفية مطبقة (SS). الحليمات الخيطية المشار إليها شديدة التقرن بينما الفطرية التـي لها شكل الفطر خفيفة التقرن وتحتوي على القليل من الحليمات الذوقية. (b) صورة مجهرية لحليمة كأسية مفردة كبيرة جداً تمتلك صفتين متميزتين: وجود العديد من الحليمات الذوقية (TB) على جانبيها وغدد لعابية صغيرة (GL) تفرغ مفرزاتها في شق أو حفرة تشكلت نتيجة بروز المخاطية حول الحليمة. تقوم الغدد اللعابية بغسل الأخدود أو الشق وتجديد السائل حول براعم الذوق. تحتوي الحليمات الكأسية التـي يتروح عددها بين 7-12 على أكثر من نصف براعم الذوق في اللسان التـي يبلغ عددها 10,000 أو أكثر والتـي توجد أيضاً في الفم والبلعوم. تكبير 20، ملون H&E.



الشكل 15-6: براعم من الذوق. (a) رسم تخطيطي لبرعم ذوقي يبين خلايا ذوقية وخلايا داعمة ما تزال وظيفتها غير واضحة وخلايا قاعدية جذعية. تبرز من نهاية الخلايا الذوقية زغيبات من خلال ثقب في الظهارة يدعى المسام الذوقي. تدخل محاوير حسية واردة النهاية القاعدية لبراعم الذوق وتشكل مشابك مع الخلايا الذوقية. (b) تشكل براعم الذوق في الظهارة الحرشفية المطبقة لسطح اللسان أو في مخاطية الفم تجمعات مميزة من الخلايا يمكن تمييزها نسبياً بالتكبير الضعيف. بالتكبير العالي يمكن مشاهدة المسام الذوقي إضافة إلى نوى الخلايا الذوقية والداعمة المتطاولة ونوى كروية للخلايا الجذعية القاعدية. تكبير 140 و500، ملون H&E.

توجد براعم الذوق في أماكن أخرى من التجويف الفموي أيضاً كالحنك الرخو. تقوم إفرازات العديد من الغدد اللعابية الصغيرة المتناثرة في أرجاء مخاطية الفم بتنظيف البراعم الذوقية باستمرار.

البراعم الذوقية هي بنـــى بيضاوية الشكل، يحتوي البرعم على 50-75 خلية توجد في الظهارة المطبقة للسان ومخاطية الفم (الشكل 15-6). تشكل الخلايا الذوقية Gustatory or Taste cells المتطاولة نصف خلايا البرعم الذوقي (تتجدد كل 7-10 أيام). توجد خلايا أخرى هي **خلايا داعمة (دعامية)** Supportive cells غيرناضجة نحيلة **وخلايا قاعدية جذعية** Basal stem cells تنقسم لتعطي خلايا ذوقية ودعامية. تستند قاعدة البرعم الذوقي على صفيحة قاعدية تخترقها محاوير حسية واردة تشكل مشابك مع الخلايا الذوقية. يحتوي السطح العلوي للخلايا الذوقية على زغيبات تبرز من خلال ثقب يدعى المسام الذوقي Taste pore. تذوب الجزيئات (منبهات ذوقية: مواد لها القدرة على تنبيه حاسة الذوق) في اللعاب الملامس للزغيبات من خلال المسام وتتفاعل مع المستقبلات الذوقية على سطح الخلية (الشكل 15-6).

تستطيع براعم الذوق الكشف عن خمسة أصناف من المنبهات الذوقية: شوارد معدنية (المالح) وشوارد هيدروجين في الحموض (الحامض) وسكريات ومركبات عضوية ذات طبيعة سكرية (الحلو) وأشباه "قلويات" وسموم معينة (المر) وحموض أمينية معينة (كالغلوتامين) (المقبل). يتم تحسس الطعم المالح والحامض عن طريق القنوات الشاردية بينما يتم تحسس أصناف الذوق الأخرى بوساطة مستقبلات مرتبطة ببروتين G. يؤدي الارتباط بالمستقبلات إلى زوال الاستقطاب في الخلايا الذوقية وبالتالي تنبيه الألياف العصبية الحسية التـــي ترسل معلومات إلى الدماغ لتحليلها. يتطلب الشعور الحسي للتوذق حاسة الشم والأحاسيس الأخرى إضافة إلى نشاط برعم الذوق.

البلعوم Pharynx

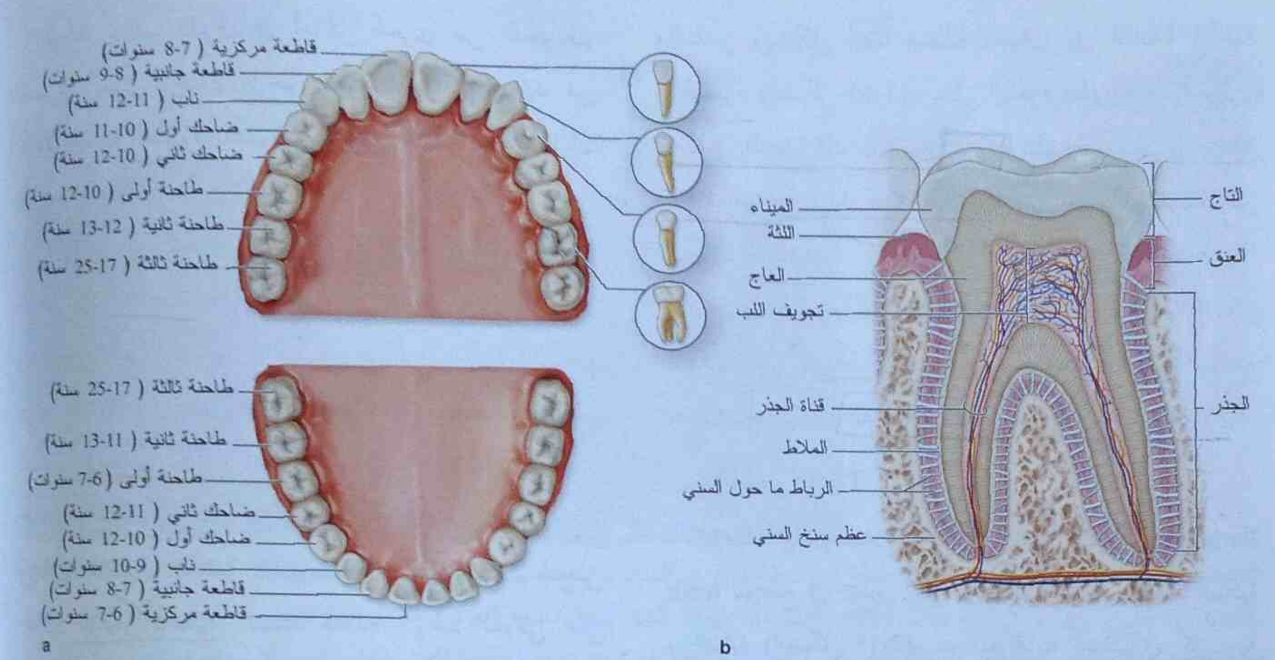
مسافة انتقالية بين التجويف الفموي وجهازي الهضم والتنفس ويشكل أيضاً منطقة اتصال بين المنطقة الأنفية والحنجرة (الشكل 15-1). يُبطن البلعوم بظهارة حرشفية قرنية في المنطقة المتواصلة مع المري وبظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مهدبة فيها خلايا كأسية في المناطق القريبة من التجويف الأنفي.

يحتوي البلعوم على لوزات ومخاطيته فيها العديد من الغدد اللعابية المخاطية الصغيرة في صفيحتها الخاصة تتوضع العضلات البلعومية القابضة والطولانية خارج مخاطية البلعوم.

الأسنان Teeth

يوجد في الإنسان البالغ 32 **سناً دائماً** Permanent teeth تتوضع في صفين على جانبـــي أقواس العظام الفكية والحنكية (الشكل 15-7). تتوضع ثمانية أسنان في كل ربع على الشكل التالي: 2 قاطعة (ثنية) + 1 ناب + 2 ضاحك + 3 طاحنة (ضواحك دائمة). يسبق ظهور العشرين سناً دائماً عشرون **سناً لبنياً** Deciduous (baby) teeth وما تبقى (ضواحك دائمة) ليس لها أسلاف ساقطة. يتألف كل سن من جزء بارز فوق اللثة Gingiva يدعى **التاج** Crown **وعنق** Neck ضيق في منطقة اللثة **وجذر** Root واحد أو أكثر أسفل اللثة يعمل على تثبيت الأسنان في جيوب عظمية تدعى **الأسناخ** Alveoli، كل جذر في سنخ واحد (الشكل 15-7).

يُغطى التاج **بميناء** Enamel قاسي (صلب) جداً بينما يغطى جذر السن بنسيج شبيه بالعظم يدعى **الملاط** (Cementum) يلتقي الملاط مع الميناء في منطقة عنق السن. يتركب جسم السن من طبقة متكلسة أخرى تدعى **العاج** Dentin، تحيط بنسيج ضام رخو يملأ فراغ يدعى **تجويف اللب** Pulp cavity (الشكل 15-7). يتضيق تجويف اللب في الجذور على شكل قنوات تمتد إلى ذروة كل جذر حيث يوجد **ثقب قمة السن** (Apical foramen) يسمح بدخول وخروج الأوعية الدموية واللمفاوية والأعصاب إلى تجويف اللب. يتكون **الرباط حول السنـــي** Periodontal ligament من نسيج ضام ليفي تلتحم بحزم كولاجنية في الملاط والعظم السنخي مما يؤدي إلى تثبيت السن في السنخ بشدة.



الشكل 15-7: الأسنان. جميع الأسنان متشابهة نسيجياً وجنينياً. (**a**) تبين الأسنان الدائمة والعمر التقريبي البزوغ لكل سن. (**b**) رسم تخطيطي يوضح البنية الداخلية لطاحن (ضاحك) دائم المشابه لبنية جميع الأسنان. يغطي الميناء تاج السن بينما يغطي الملاط جذور الأسنان التي تثبت السن بالعظم السنخي للفك. تتلاقى أغطية الميناء والملاط في اللثة مشكلةً عنقاً ضيقاً. يمتد جوف اللب إلى العنق وهو نسيج ضام متوسطي غني بالأوعية الدموية والأعصاب. تدخل الأوعية الدموية والأعصاب إلى السن عبر الثقب القمي في ذروة الجذر.

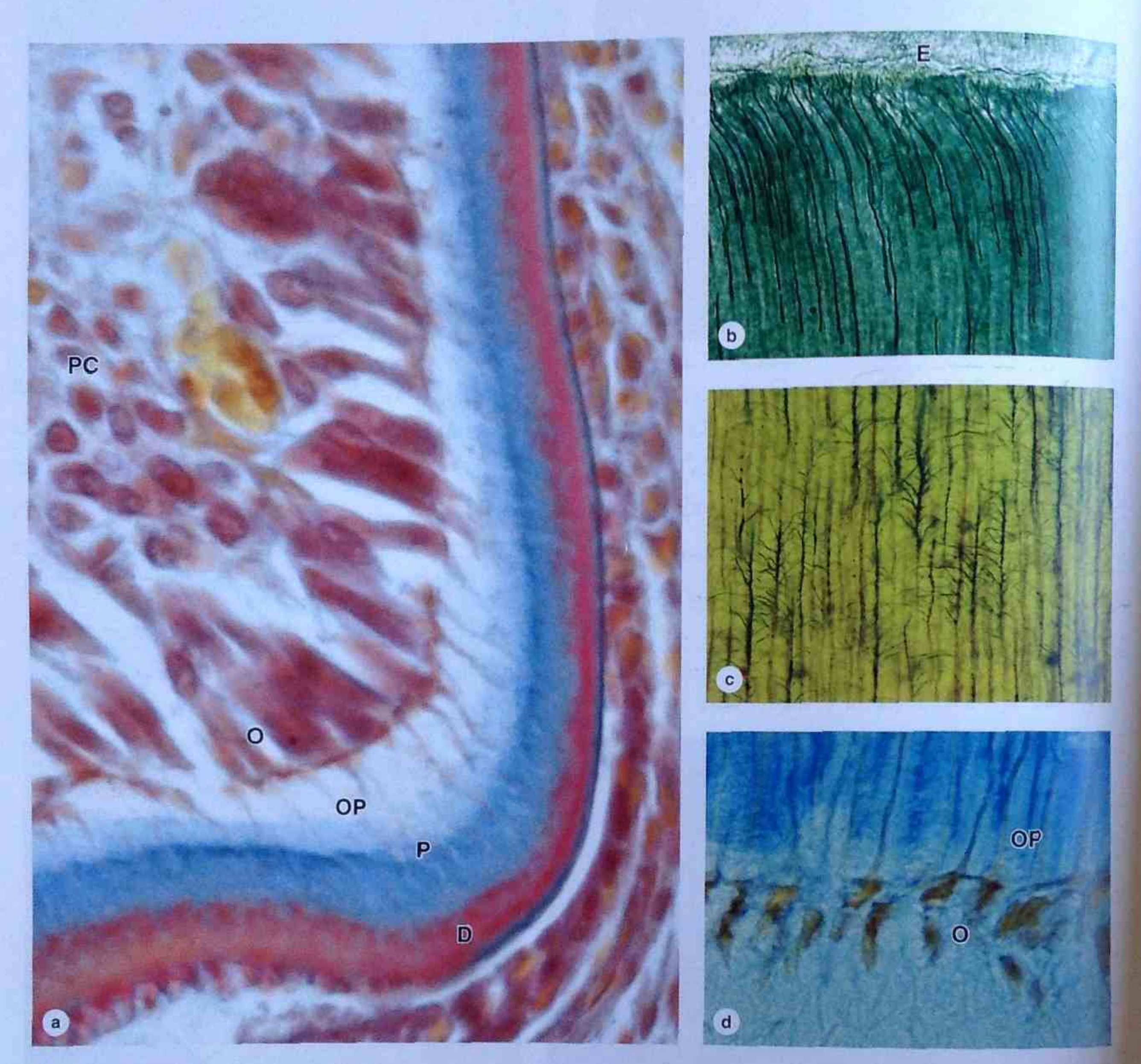
العاج Dentin

نسيج متكلس أكثر قساوة من العظم نظراً لاحتوائه على 70% من هيدروكسي أبيتات الكالسيوم. يحتوي المطرق العضوي في العاج على ألياف كولاجين نمط I وغليكوزأمينوغليكانات تفرزها **الأرومات السنية** Odontoblasts وهي خلايا قطبية طويلة تبطن السطح الداخلي لتجويف اللب (الشكل 15-8). يطلق على المطرق غير المتمعدن الذي تنتجه الأرومات السنية **طليعة العاج** Predentin. عملية ترسب المعادن تشمل وجود حويصلات مطرقية مشابهة لتلك العملية التي تحصل في العظمون. تتوضع **استطالات الأرومات السنية** Odontoblast processes القمية الطويلة والنحيلة في **نبيبات عاجية** Dentinal tubules (الشكل 15-9) وتخترق كامل سماكة العاج ويزداد طولها تدريجياً بازدياد سماكة العاج. تمتد على كامل طول الاستطالات فروع دقيقة تدخل في تفرعات النبيبات العاجية الجانبية الصغيرة (الشكل 15-8). تبقى الأرومات السنية نشيطة في إفراز طليعة العاج على مدى حياة الشخص مؤدية إلى نقص تدريجي في تجويف اللب.

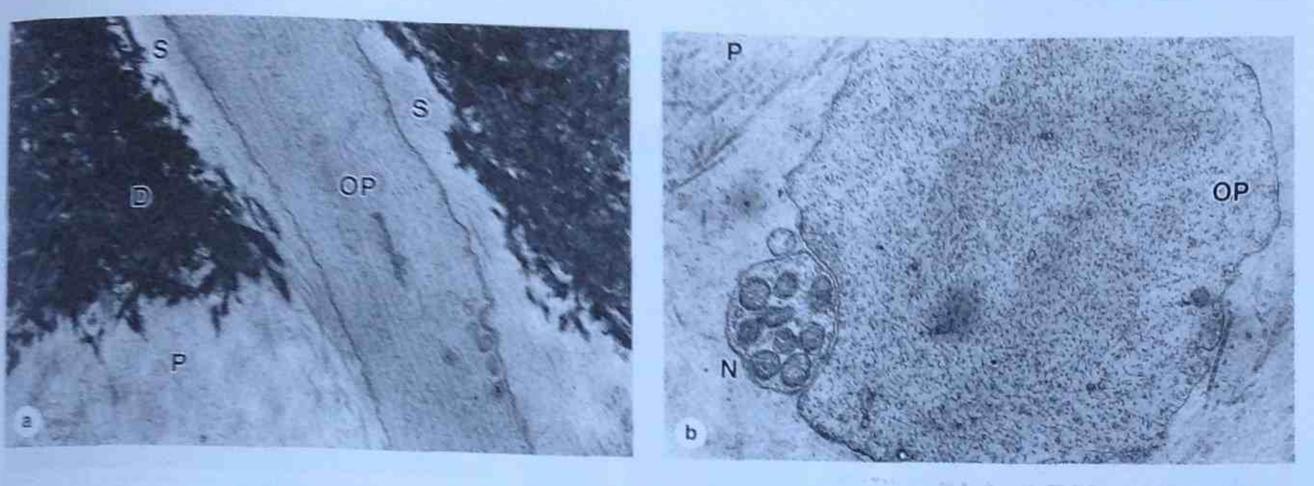
الأسنان حساسة جداً للمنبهات كالحرارة والبرودة ودرجة الحموضة. يتم الشعور بهذه المنبهات على شكل ألم. على الرغم من كثافة التعصيب للب فإن بعض الألياف العصبية غير مغمدة تمتد إلى داخل النبيبات العاجية بالقرب من تجويف اللب (الشكل 15-9). تؤثر المنبهات المختلفة على السائل الموجود في النبيبات العاجية من خلال تنبيه الألياف العصبية المتوضعة بالقرب من استطالات الأرومات العاجية.

التطبيق الطبي

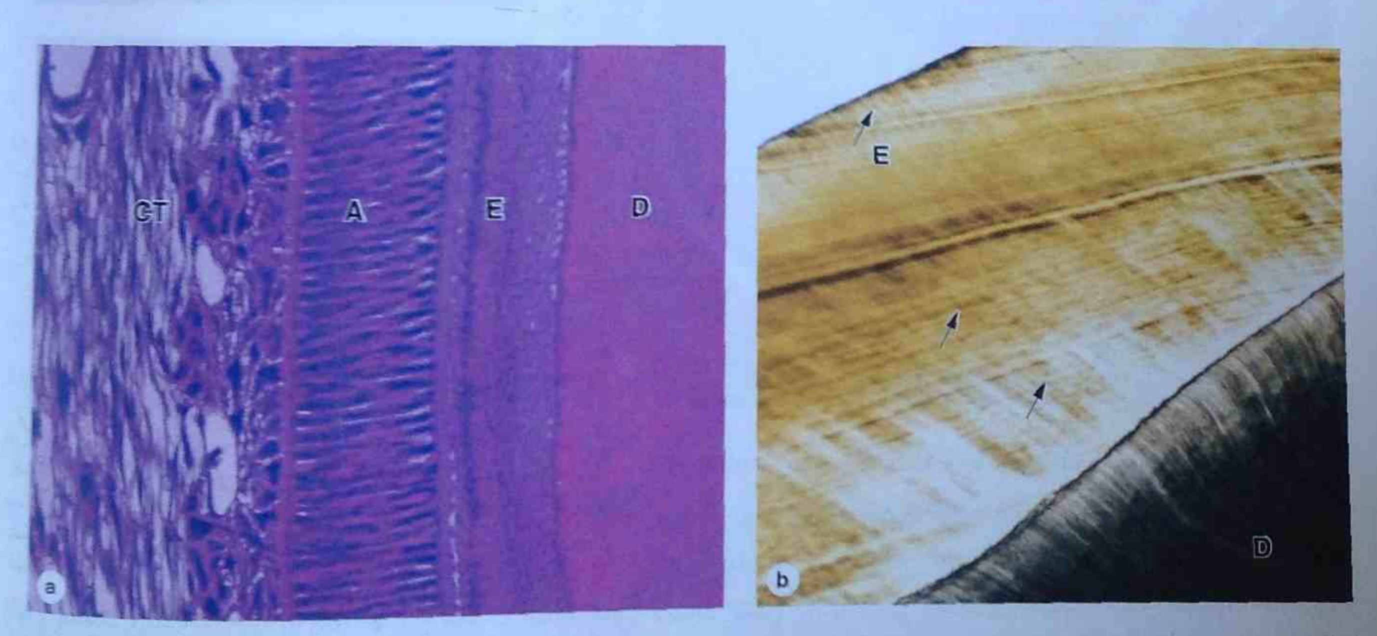
لا يتجدد العاج مقارنةً مع العظم ولا يحدث فيه إعادة بناء لذا يستمر العاج كنسيج متمعدن لفترة طويلة بعد تلف الأرومات السنية. من الممكن المحافظة على الأسنان التي تخرب لبها وأروماتها السنية نتيجة العدوى عن طريق معالجة القناة. يسبب تلف الميناء المغطي لجسم السن في البالغين والناجم عن تآكل أو نخر سني (تسوس الأسنان Tooth decay) تنبيه الأرومات السنية والتي بدورها تستعيد تصنيع مكونات العاج.



الشكل 15-8: العاج والأرومات السنية. (**a**) الأرومات السنية (O) خلايا طويلة قطبية مشتقة من اللحمة المتوسطية لتجويف اللب المتطور (PC) وهي متخصصة بتصنيع الكولاجين والغليكوزأمينوغليكانات. ترتبط مع بعضها بمعقدات اتصالية وتبدو كطبقة من خلايا دون صفيحة قاعدية. لذا يدعى المطرق الغنـــي بالكولاجين بطليعة العاج ويتم إفرازه من النهايات القمية للسطح العاجي. خلال يوم واحد تقريباً من إفراز طليعة العاج يتمعدن ويصبح عاج (D) بينما تتشكل بلورات هيدروكسي الأبيتات بنفس العملية التـــي تحدث في عظمون العظام المتطورة. خلال هذه العملية يُغطى الكولاجين ويصبح المطرق المتكلس أكثر شرهاً للملونات الحامضية ويتلون بشكل مختلف أكثر عما هو عليه الحال في طليعة العاج. عند إفراز طليعة العاج من الامتداد القمي لكل خلية أي من استطالات الأرومات السنية (OP) تشكل طليعة العاج مطرقاً جديداً تحيط بالعاج وعندما تزداد سماكة طليعة العاج يزداد طول الاستطالات وتستمر الأرومات السنية وتبقى استطالاتها في قنوات تدعى النبيبات العاجية والتـــي تسير خلال كامل سماكة العاج عندما يكتمل تشكل السن. تكبير 400، ملون ثلاثي كروم لمالوري. (**b – c**) لاحظ تلون استطالات الأرومات السنية بالفضة حيث تتفرع قرب نقطة اتصال العاج بالميناء (E) على كامل طولها بالقرب من منشئها (**c**) وتشغل الفروع الجانبية "قنيوات صغيرة" في العاج. تكبير 400، ملون الفضة. (**d**) لاحظ ارتباط الاستطالات بالأرومات السنية ذات النوى الملونة والتـــي تلعب دوراً هاماً في المحافظة على العاج في أسنان البالغين. تكبير 400، ملون ثلاثي كروم لمالوري.



الشكل 15-9: النبيبات العاجية بالمجهر الإلكتروني. (**a**) صورة مجهرية الكترونية تبين عملية تكلس العاج (**D**). العاج في حوافه والتي لم تتكلس بعد تشغل استطالات الأرومات السنية (OP) والقليل من الحويصلات الإفرازية الكثير من الفراغ (S) في النبيب العاجي. تمتد استطالة من كل أرومة سنية وتعبر النبيبات خلال كامل طبقة العاج. تكبير 32,000. (**b**) مقطع عرضي لاستطالات الأرومة السنية (OP) قرب طليعة العاج (P) تظهر ارتباط استطالات بليف عصبي غير مغمد (N) وهو امتداد لألياف عصبية في التجويف اللبي. تستجيب الأعصاب إلى العديد من المنبهات كدرجات الحرارة الباردة التي تصل إلى الألياف العصبية من خلال النبيبات السنية. تكبير 61,000.



الشكل 15-10: الأرومات المينائية والميناء. (**a**) الأرومات المينائية (A) هي خلايا طويلة قطبية تتصل نهاياتها القمية مع العاج (D). تجتمع الأرومات المينائية لتشكل طبقة خلوية تحاط قاعدياً بنسيج ضام (CT). عند إفراز الأرومات السنية طليعة العاج تفرز الأرومات المينائية مطرقاً خالياً من الكولاجين ولكنه غني بالقليل من البروتينات السكرية التي تسرع عملية تشكل هيدروكسي أبيتات الكالسيوم لتشكل الميناء (E) الذي يعتبر أقسى جزء في الجسم. يشكل الميناء طبقة، ولكن يتكون من مواشير أو عصي تندمج مع بعضها بمتانة ومع الكثير من الميناء. يمثل كل موشور مينائي نتاج أرومة مينائية واحدة. لا توجد استطالات خلوية في الميناء وتزول الأرومات المينائية المحيطة بالتاج النامي بشكل كامل في أثناء بزوغ السن. تفقد الأسنان نهائياً طبقتها المينائية في المحضرات النسيجية عند نزع الكلس. تكبير 400، ملون H&E (**b**) صورة مجهرية لسن مطحون محضر كمسحة رقيقة، لاحظ نبيبات دقيقة في العاج (D) ومواشير مصفوفة كما في الميناء باهتة (أسهم)، تمثل الخطوط الأكثر وضوحاً التي تعبر الميناء بشكل مستقيم خطوط نمو طبقي تم إنتاجها كمطرق الميناء دورياً من قبل طبقة الأرومات المينائية. تكبير 400، غير ملونة.

الميناء Enamel

أقسى بنية في الجسم البشري، يتركب من 98% هيدروكسي الأبيتات والباقي مواد عضوية تشمل بروتين أميلوجينين Amelogenins والإيناملين Enamelins دون كولاجين. توجد شوارد معدنية أخرى كالفلور ضمن أو ممزوجة في بلورات هيدروكسي الأبيتات. كما يحتوي الميناء على فلوريد الأباتيت مما يكسبه مقاومة للتحلل الحمضي الذي تسببه الميكروبات لذا يضاف الفلور و الماء إلى معجون الأسنان.

يتألف الميناء من أعمدة أو عصي متشابكة، تدعى **عصي الميناء** أو **مواشير مينائية** Enamel rods (Prisms)، ترتبط مع بعضها بميناء آخر. يمتد كل موشور على كامل سماكة الميناء ويلعب انتظام المواشير على شكل مجموعات في الميناء دوراً مهماً في إعطاء الميناء خواصه الميكانيكية.

في أثناء نمو الأسنان يتم إفراز مطرق الميناء من طبقة خلوية تعرف **الأرومات المينائية** Ameloblasts والتـي تنتج كل منها (موشوراً مينائياً واحداً) (الشكل 15-10). الأرومات المينائية خلايا طويلة قطبية تحتوي على العديد من المتقدرات وشبكة خشنة وجهاز غولجي متطور وامتداد قمي يدعى **استطالة الأرومة المينائية** Ameloblast process تحتوي على حبيبات إفرازية عديدة فيها (بروتينات مسؤولة عن تشكيل المطرق) تشكل أرومات الميناء بعد الانتهاء من تصنيع الميناء (طهارة واقية) تغطي التاج حتـى بزوغ السن التـي تلعب دوراً مهماً في منع حدوث العديد من التشوهات في الميناء.

ينتج الميناء من خلايا من الأديم الخارجي الميناء بينما تنتج بقية التراكيب البنيوية للأسنان من خلايا من الأديم الأوسط ومن خلايا العرف العصبـي. تنتج جميع هذه الخلايا سلاسل بنيوية حول التجويف الفموي النامي والأعضاء المينائية وتشكل كل واحدة منها سناً واحداً (الشكل 15-11).

اللب Pulp

يتألف اللب من نسيج ضام يشبه النسيج المتوسطي وتشمل مكوناته الأساسية طبقة من الأرومات السنية والعديد من الأرومات الليفية و لييفات كولاجينية دقيقة ومادة أساسية (الشكل 15-11). اللب غزير التعصيب والتوعية الدموية. تدخل الألياف العصبية المغمدة بالنخاعين والأوعية الدموية ثقب قمة السن وتنقسم إلى العديد من الفروع. تفقد بعض فروع الألياف العصبية أغمدتها النخاعينية وتمتد لمسافة قصيرة في النبيبات السنية وهي حساسة جداً للألم.

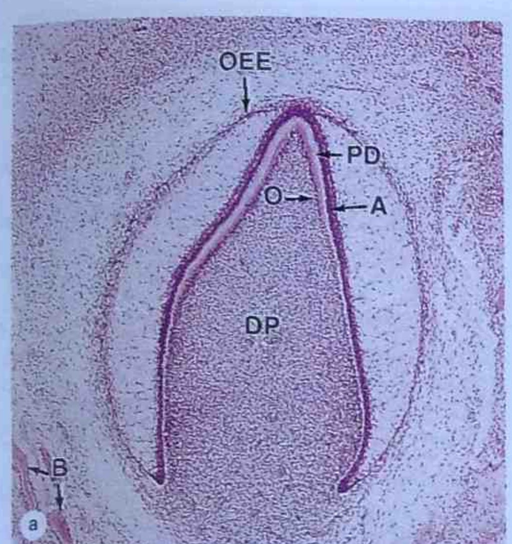
دواعم السن Periodontium

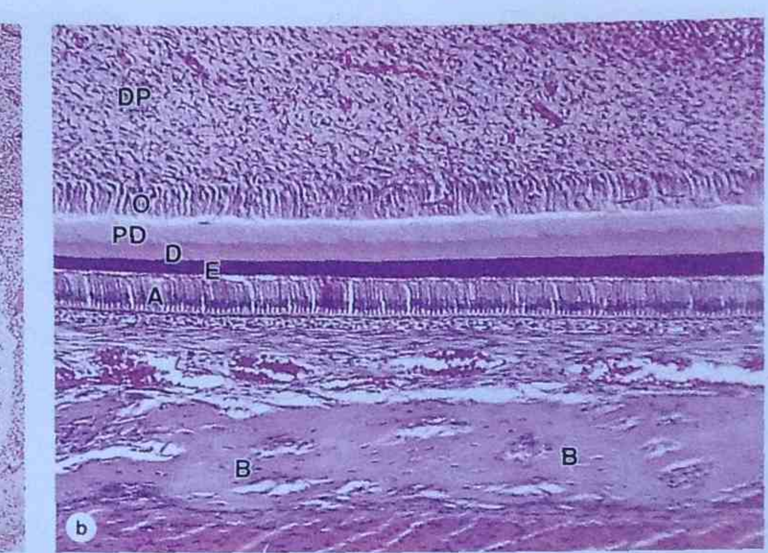
تتضمن دواعم السن (النسيج الداعم للأسنان أو النسيج ما حول السن) تراكيب بنيوية مسؤولة عن تثبيت الأسنان في عظام الفك السفلي والعلوي وهي الملاط ورباط دواعم السن والعظم السنخي واللثة.

يغطي **الملاط** Cementum تاج جذر السن ويشبه تركيبه تركيب العظم إلا أنه يخلو من العظمونات و الأوعية الدموية. تكون سماكة الملاط أكثر في المنطقة القمية حول الجذر حيث تتوضع الخلايا الملاطية Cementocyte في جوبات تشبه جوبات الخلايا العظمية. لا تتصل الخلايا الملاطية مع بعضها بوساطة بقنيوات مقارنة بالخلايا العظمية لذا يتم تغذيتها عن طريق الأنسجة المحيطية. كالعظم، فالملاط هو نسيج غير مستقر يتجاوب مع الإجهادات التـي يخضع لها بارتشاف النسيج القديم وإنتاج نسيج جديد. إن الإنتاج المستمر للملاط في قمة جذر السن يؤدي لتعويض التلف الوظيفي للسن والمحافظة على الاتصال القريب بين جذر السن والسنخ.

التطبيق الطبي

إن النشاط الاستقلابي في الملاط منخفض بالمقارنة مع العظم نظراً لانعدام التغذية الوعائية. تسمح هذه الخاصية بحركة الأسنان عند استخدام التطبيقات التقويمية للأسنان دون حصول أي ارتشاف كامل لجذر السن.



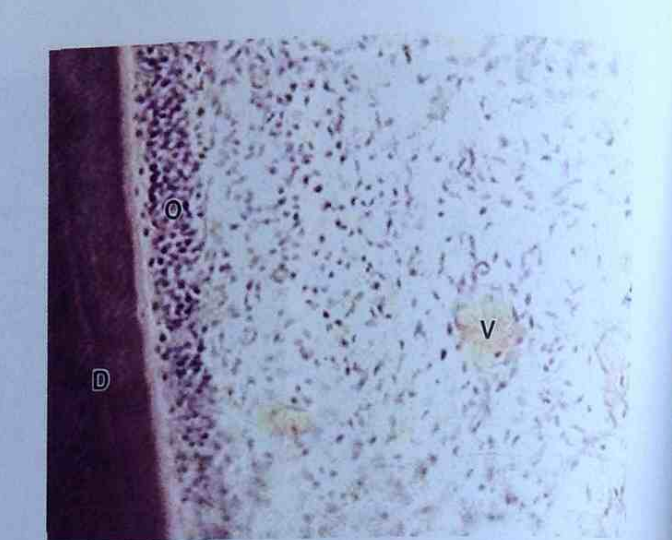


الشكل 15-11: تشكل السن. يبدأ تشكل السن في الأسبوع السادس من تطور الإنسان عندما تبدأ ظهارة الأدم الخارجي المبطنة للتجويف الفموي بالنمو في اللحمة المتوسطية السفلية تحت عظام الفك المتطورة. يتم في أماكن تسلسلية موافقة لكل سن مستقبلي تكاثر للخلايا الظهارية بكثافة وتنتظم كعضو مينائي يشبه كأس الخمرة يكون ساقها مرتبطاً ببطانة الفم. تنشأ الأرومات المينائية من الطبقة الداخلية لخلايا العضو المينائي. تحتوي الخلايا المتوسطية داخل الجزء المحدب للعضو المينائي على خلايا العرف العصبي التي تتمايز إلى طبقة من الأرومات السنية نهاياتها القمية على تماس مع النهايات القمية للأرومات المينائية. (**a**) كما هو واضح في الصورة المجهرية عندما يبدأ إنتاج العاج والميناء يظهر العضو المينائي. تنفصل طبقة الأرومات المينائية (A) عن الظهارة الخارجية للميناء (OEE) بمنطقة سميكة متداخلة غنية بالغليكوزأمينوغليكان ولكن تحتوي على القليل من الخلايا المنفصلة. تبدأ بعض أجزاء اللحمة المتوسطة المحيطية بالعضو المينائي بالتعظم داخل الغشائي (B) لتشكل عظام الفك. تُشكل الخلايا المتوسطية داخل تجويف كل عضو مينائي حليمة سنية (DP) بحيث تشكل الخلايا الخارجية طبقة من الأرومات السنية (O) مقابل الأرومات المينائية. تبدأ خلايا كلا الطبقتين بالانفصال وتشكل الأرومات السنية طبقة من طليعة العاج (PD). تبدأ كل أرومة مينائية ملامسة للعاج بإفراز عصي أو مواشير من مطرق مينائي. تعمل المواد البطيئة التكلس بين المواشير المينائية على دمج جميع مواشير الميناء وتشكل كتلة صلبة قوية جداً. تكبير 20، ملون H&E. (**b**) صورة مجهرية تفصيلية لعضو مينائي بمرحلة متقدمة تبين طبقات طليعة العاج (PD) والعاج (D) وطبقة الميناء (E) إضافة إلى طبقات من خلايا منتظمة تقوم بإنتاج مواد بين مينائية. تكون الأرومات السنية (O) على تماس مع اللحمة المتوسطية الخلوية للحليمة السنية (DP) التي تشكل تجويف اللب. الأرومات المينائية (A) واضحة جداً في العضو المينائي الرقيق والقريب جداً من العظم المتطور (B). يستمر الميناء بالتشكل حتى قبل بزوغ السن بينما يستمر تشكل العاج بعد بزوغ السن واكتمال تشكله. تبقى الأرومات السنية حول تجويف اللب حيث تخترق استطالاتها الطبقة العاجية وتنتج عوامل تساعد في المحافظة على العاج. تتمايز الخلايا المتوسطية حول العضو المينائي بشكل مباشر إلى خلايا ملاطية وأنسجة حول سنية أخرى. تكبير 120، ملون H&E .

رباط دواعم السن (الرباط ما حول السن) Periodontal ligament هو نسيج ضام من ألياف كولاجينية بسماكة 150-350 ميكروناً يحتوي على حزم تربط الملاط والعظم السنخي في الجيب السنـي (الشكل 15-12). يسمح بحركة محدودة للسن في السنخ. تنتظم الألياف في رباط دواعم السن لمقاومة الضغوطات الممارسة في أثناء عملية المضغ مؤدية إلى تجنب انتقال الضغط مباشرة إلى العظم والذي قد يسبب ارتشافاً عظمياً موضعياً. بخلاف الأربطة النموذجية، فهو غنـي جداً بالخلايا والأوعية الدموية والأعصاب لذا فهو يقوم بوظائف حسية وتغذوية ودعم وحماية. يتميز الكولاجين في الرباط بمعدل تجدد عالٍ (تم إثبات ذلك بالتصوير الشعاعي الذاتـي) واحتوائه على كميات كبيرة من الكولاجين المنحل، ضمن الفراغات بين ألياف الكولاجين الممتلئة بالغليكوزأمينوغليكانات.

التطبيق الطبي

يتأثر معدل التجدد العالي لرباط دواعم السن بعمليات تصنيع البروتين أو الكولاجين كعوز بروتيني أو فيتامين C (البثع) مسببة ضموراً في الرباط. نتيجة لذلك تصبح الأسنان مخلخلة (رخوة) في أسناخها مؤدية لسقوطها في الحالات الشديدة.



الشكل 15-12: **اللب السنـــي**. يحتوي محيط لب السن على أرومات سنية منتظمة (O) على اتصال مع العاج المحيطي (D). يتكون اللب المركزي من نسيج ضام مملوء بخلايا غير متمايزة تشبه اللحمة المتوسطية مع العديد من الوريدات ذات الجدران الرقيقة (V) والشعيرات الدموية وألياف شبكية وألياف كولاجينية دقيقة وكمية كبيرة من المادة الأساسية والألياف العصبية. يدخل المدد الدموي والعصبـــي تجويف اللب من خلال ثقب قمة السن في ذروة الجذر. تكبير 150، ملون H&E.

يتصل **العظم السنخي** Alveolar bone مباشرة مع رباط دواعم السن الذي يعمل كسمحاق للعظم. العظم السنخي هو عظم أولي (غير ناضج) فيه ألياف كولاجنية غير منتظمة في صفائح نموذجية كما في عظام البالغين. تنتظم معظم الألياف الكولاجنية في رباط دواعم السن في حزم تخترق العظم وتربطه بالملاط (الشكل 15-12). يشكل العظم القريب إلى جذور الأسنان سنخ السن. تعبر الأوعية الدموية العظم السنخي وتخترق رباط دواعم السن على طول الجذور مشكلة شبكة وعائية. تدخل بعض الأوعية الدموية والأعصاب وتدخل اللب من ثقب قمة الجذر.

اللثة Gingiva هي غشاء مخاطي يلتصق بشدة بسمحاق عظم الفك السفلي والعلوي (الشكل 15-13) يتكون من ظهارة حرشفية مطبقة قرنية وصفيحة خاصة وحليمات من نسيج ضام. يوجد جزء متخصص في هذه الظهارة يدعى **ظهارة اتصالية (ارتباطية)** Junctional epithelium ترتبط بميناء السن بجليدة (قشيرة) تشبه صفيحة قاعدية سميكة. تلتصق الخلايا الظهارية بالجليدة بجسيمات رابطة نصفية. يوجد بين الميناء والظهارة ثلم لثوي Gingival sulcus صغير بعمق 3 مم يحيط بعنق السن (الشكل 15-13a).

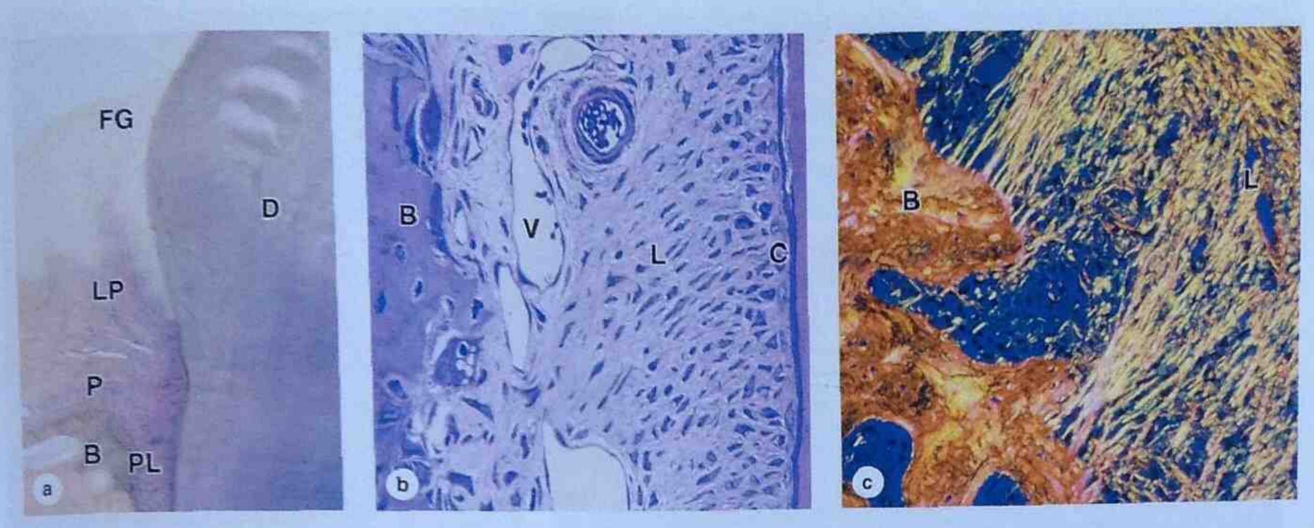
التطبيق الطبي

إن قياس عمق الثلم اللثوي في أثناء الفحوصات السريرية مؤشر مهم على مرض دواعم السن.

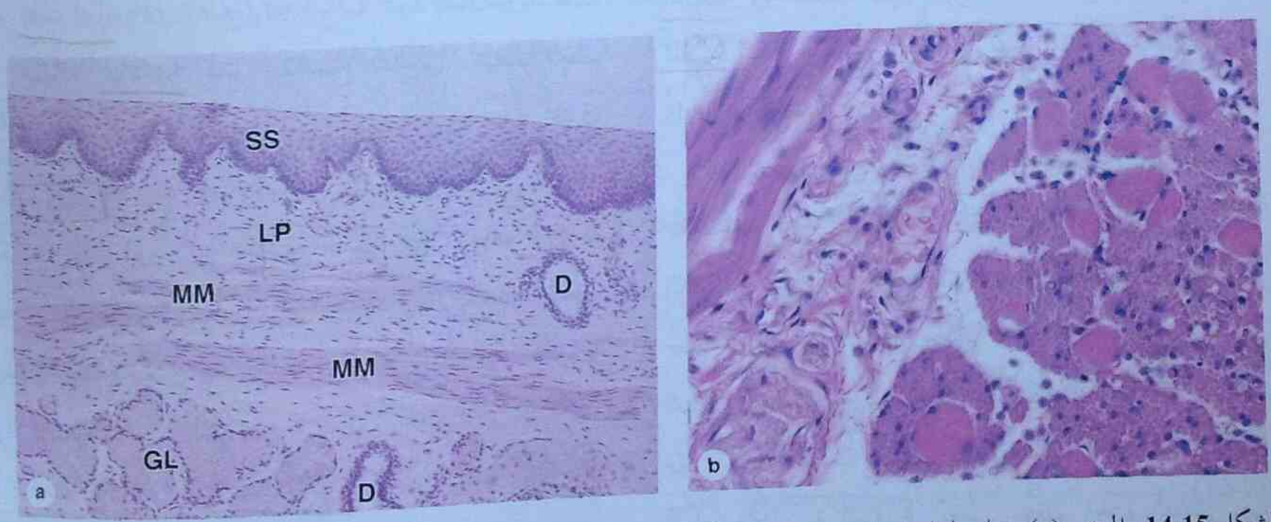
المري Esophagus

أنبوب عضلي يقوم بنقل المواد الغذائية من الفم إلى المعدة ويمنع الجريان العكسي للمحتويات المعدية. يبطن المري عند الإنسان بظهارة حرشفية مطبقة لا قرنية مع وجود خلايا جذعية متناثرة في الطبقة القاعدية (الشكل 15-14). بشكل عام للمري نفس بنية الطبقات النسيجية لباقي أجزاء الجهاز الهضمي. يوجد في الطبقة تحت المخاطية تجمعات لغدد صغيرة مفرزة للمخاط تدعى **الغدد المريئية** Esophageal glands. تقوم مفرزات هذه الغدد بتسهيل عبور المواد الغذائية وحماية مخاطية المري. يوجد في الصفيحة الخاصة في المنطقة القريبة من المعدة مجموعات من الغدد المفرزة للمخاط تدعى **الغدد المريئية الفؤادية** Esophageal cardiac glands.

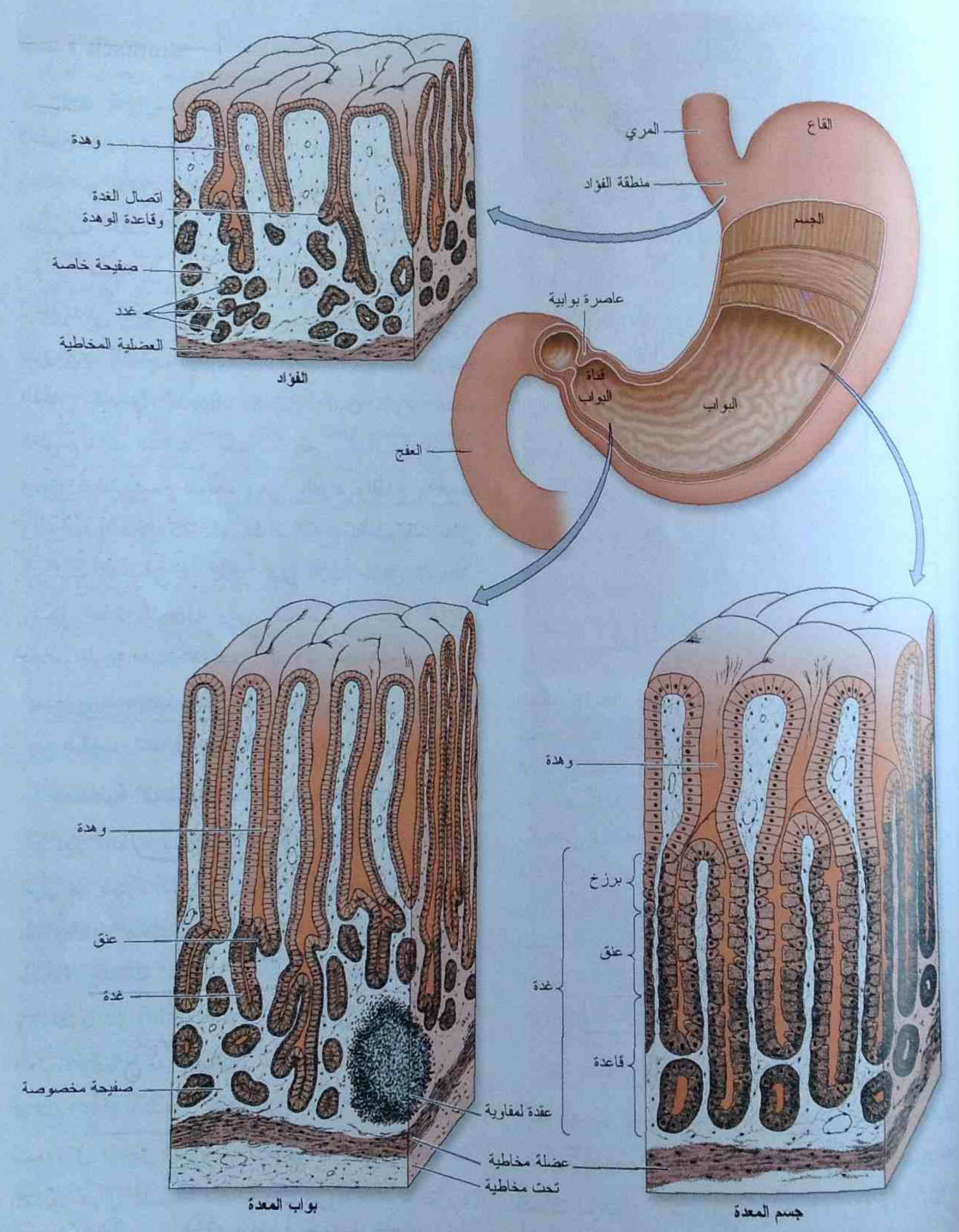
تبدأ عملية البلع بحركات يمكن السيطرة عليها وتنتهي بتقلصات تمعجية لاإرادية. تتكون الطبقة العضلية في الثلث الدانـــي من المري من خلايا عضلية مخططة بشكل كامل بينما تتكون في الثلث الأوسط من طبقة عضلية مختلطة من عضلات ملساء ومخططة (الشكل 15-14) أما الثلث القاصي فهي خلايا عضلية ملساء فقط. يوجد بالقرب من المعدة العاصرة المريئية السفلية. يُغطى معظم الجزء القاصي من المري في التجويف الصفاقي بطبقة مصلية فقط بينما تغطى بقية أجزاء المري بطبقة برانية من نسيج ضام ممزوجة مع الأنسجة المحيطية.



الشكل 15-13: داعم السن (النسيج الداعم حول السن). يتكون النسيج الداعم حول السن من الملاط والرباط حول السنـــي والعظم السنخي واللثة.(**a**) صورة مجهرية لسن منــــزوع الكالسيوم تبين اللثة. لاحظ ظهور اللثة (FG) مقابل العاج (D) وجزء قليل من الثلم اللثوي. تحتوي اللثة على عدة طبقات من خلايا ظهارية مطبقة تغطي النسيج الضام للصفيحة الخاصة (LP). يتواصل النسيج الضام مع النسيج الضام في سمحاق العظم (P) والعظم السنخي (**B**) والرباط حول السنـــي (PL). تكبير 10، ملون H&E.
(**b**) صورة مجهرية توضح الرباط حول السنـــي (L) والعديد من أوعيته الدموية وارتباطاته مع العظم السنخي (B). يعمل الرباط كسمحاق للعظم السنخي في جيوب السن ويكون متواصلاً مع الطبقات النامية للملاط (**C**) الذي يغطي العاج. يشكل الملاط طبقة رقيقة من مادة شبه عظمية تفرزها خلايا كبيرة متطاولة تدعى أرومات ملاطية تكبير 100، ملون H&E. (**c**) صورة مجهرية توضح استمرارية الألياف الكولاجينية في العظم السنخي (B) مع الحزم الكولاجينية في الرباط حول السنـــي (L). تكبير 200، polarized بالمجهر المستقطب.



الشكل 15-14: المري. (**a**) مقطع طولي في المري يبين مخاطية مكونة من ظهارة حرشفية مطبقة غير قرنية (SS) وصفيحة خاصة (LP) وعضلات ملساء من العضلة المخاطية (MM). يوجد تحت المخاطية غدد مخاطية مريئية (GL) تفرغ محتوياتها في السطح اللمعي عبر قنوات (D). تكبير 40، ملون H&E. (**b**) مقطع عرضي في العضلية في منتصف المري يبين مقاطع طولية وعرضية لمزيج من عضلات هيكلية (على اليمين) وعضلات ملساء (على اليسار) في الطبقة الخارجية. إن الانتقال من عضلات خاضعة للإرادية إلى نموذج ذات تحكم مهم لآلية البلع. تكبير 200، ملون H&E



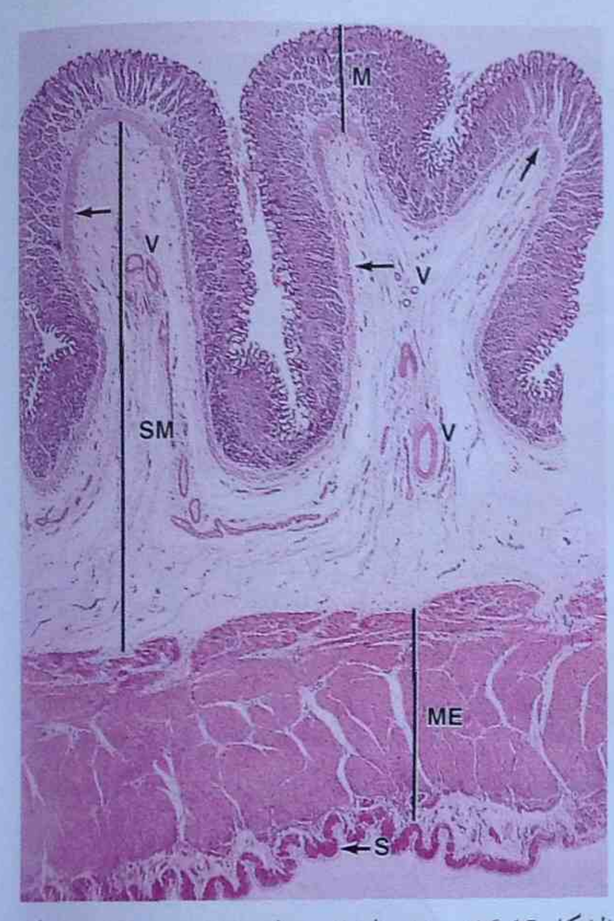
الشكل 15-15: مناطق المعدة. المعدة توسع عضلي للقناة الهضمية يحدث فيها هضم ميكانيكي (آلي) وكيميائي. تتكون العضلية من ثلاث طبقات من أجل خلط (مزج) محتويات المعدة بشكل كامل وتشكيل الكيموس: الطبقة الخارجية طولانية والوسطى دائرية والداخلية مائلة. تُظهر الطبقة المخاطية للمعدة بنية نسيجية مميزة في الفؤاد والقاع/الجسم والبواب. يقتصر وجود الخلايا المفرزة لحمض كلور الماء والببسين بشكل أساسي على منطقة جسم وقاع المعدة، بينما تنتج الغدد في البواب والفؤاد المخاط.

المعدة Stomach

عضو مختلط ذو إفراز داخلي وخارجي كالأمعاء الدقيقة، تقوم بهضم الطعام وإفراز الهرمونات. هي جزء متسع من الأنبوب الهضمي تتمثل وظيفتها الأساسية في استمرارية هضم السكريات الذي بدأ في الفم وإضافة سوائل حمضية إلى الطعام المهضوم وتحويل الطعام إلى كتلة لزجة تدعى **الكيموس** Chyme نتيجة للنشاط العضلي. كما تفرز أنزيم **البيسين** Pepsin لبداية هضم البروتينات وإنتاج **الليباز المعدي** Gastric lipase الذي يقوم بهضم الغليسيريدات الثلاثية. يُظهر الفحص العيانـي للمعدة وجود أربعة أقسام للمعدة وهي: **الفؤاد والقاع والجسم والبواب** (الشكل 15-15). بما أن القاع والجسم لهما نفس التركيب النسيجي لذا يمكن تمييز ثلاث مناطق نسيجياً. تشكل الطبقة المخاطية وتحت المخاطية في المعدة الفارغة طيات طويلة مستقيمة تدعى **غصون (تجعدات)** Rugae، تصبح مسطحة عند امتلاء المعدة. يتكون جدار المعدة من أربع طبقات رئيسة (الشكل 15-16).

المخاطية (الغشاء المخاطي) Mucosa

تتغير الظهارة بشكل مفاجئ في منطقة الاتصال المعدي المري إلى ظهارة أسطوانية بسيطة تدعى **الظهارة السطحية** Surface epithelium تنغمد في عمق الصفيحة الخاصة مشكلة **وهدات معدية** Gastric pits (الشكل 15-17 و15-18). تفرغ الغدد الأنبوبية المتفرعة في كل منطقة من المعدة (فؤادية ومعدية وبوابية) محتوياتها في الوهدات المعدية. تتوضع خلايا جذعية على كامل طول الظهارة المبطنة للمعدة في المناطق العلوية من الغدد بالقرب من الوهدات المعدية. تحتوي الصفيحة الخاصة ذات التروية الدموية الغزيرة على خلايا لمفاوية وألياف عضلية ملساء وتحيط بالغدد والوهدات المعدية وتقدم الدعم لها. تفصل الطبقة المخاطية عن الطبقة تحت المخاطية طبقة من العضلات الملساء تدعى **العضلية المخاطية** (الشكل 15-16).



الشكل 15-16: جدار المعدة مع التجعدات. صورة مجهرية بتكبير منخفض لجدار المعدة في منطقة الفؤاد تبين السماكة النسبية للطبقات الأربع الأساسية: المخاطية (M) وتحت المخاطية (SM) والعضلة الخارجية (ME) والمصلية (S). لاحظ طيتين مقطوعتين عرضياً مكونة من طبقة مخاطية وتحت مخاطية. توجد في الطبقة تحت المخاطية غدد أنبوبية متفرعة تخترق كامل سماكة الصفيحة الخاصة. لذا لا يمكن رؤية محتويات هذه الطبقة الفرعية بتكبير منخفض. تتوضع الطبقة العضلة المخاطية (أسهم) مباشرة تحت النهاية القاعدية للغدد المعدية. تتكون الطبقة تحت المخاطية بشكل أساسي من نسيج ضام رخو يحتوي على أوعية دموية (V) ولمفاوية. تكبير 12، ملون H&E.

عند فحص السطح اللمعي للمعدة بتكبير منخفض في المجهر الضوئي يلاحظ العديد من انغمادات صغيرة دائرية أو بيضاوية في الظهارة المبطنة للمعدة. تشكل هذه الانغمادات فتحات للوهدات المعدية (الشكل 15-17 و15-18). يُغطي سطح المعدة والوهدات المعدية ظهارة أسطوانية بسيطة تنتج طبقة مخاطية واقية. تتحلمه البروتينات السكرية المفرزة من الظهارة وتختلط مع الشحوم وشوارد البيكربونات مشكلة طبقة هلامية واقية كارهه للماء تتراوح حموضتها pH بين 1 في سطح اللمعة إلى 7 في الخلايا الظهارية. يلعب المخاط

الملتصق بشدة بالسطح الظهاري دوراً فعالاً في الحماية بينما يكون المخاط اللمعي السطحي أكثر انحلالاً ويهضم جزئياً بأنزيم الببسين ويختلط مع المحتويات اللمعية. يعد أنزيم الببسين والليباز وحمض كلور الماء والصفراء في المعدة جميعها عوامل مخرشة (مضرة) بالظهارة المبطنة للمعدة. تشكل خلايا الظهارة السطحية خطاً دفاعياً هاماً من خلال إنتاجها للمخاط وارتباطاتها السادة بين الخلوية والنواقل الشاردية للمحافظة على درجة pH داخل الخلايا وإنتاج البيكربونات. يوجد خط دفاعي ثالث يتمثل بوجود شبكة دوران دموية تحت ظهارتها تزود خلايا الطبقة المخاطية بشوارد البيكربونات والمواد الغذائية والأوكسجين وتخلص الخلايا من النواتج الاستقلابية السامة. كما تعمل الجملة الوعائية الغزيرة على ترميم سريع للجروح السطحية في المخاطية.

E C GP GP GP CG ECG SM

الشكل 15-17: منطقة الاتصال المريئي المعدي. لاحظ التغير المفاجئ في الطبقة المخاطية في منطقة الاتصال المريئي المعدي (E) منطقة الفؤاد (C) من ظهارة حرشفية إلى ظهارة أسطوانية بسيطة في الوهدات المعدية (GP). تحتوي المخاطية على العديد من الغدد المريئية الفؤادية (EGG) المفرزة للمخاط والتي تتآزر وظيفتها مع الغدد المخاطية الفؤادية (GG) التي تفتح في سطح الوهدات المعدية. تفصل سلاسل من الطبقة العضلية المخاطية (أسهم) المخاطية عن تحت المخاطية (SM) تكبير 60، ملون H&E

التطبيق الطبي

*بسبب الإجهاد والعوامل النفسية الجسدية وبعض المواد كالأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الكحول ووجبات الطعام عالية التناضح وبعض الميكروبات (كالملويات البوابية Helicobacter pylori) اضطراباً وظيفياً في الطبقة الظهارية للمعدة مؤدياً إلى **تقرح المعدة**. قد تشفى القرحة البدائية أو تتفاقم نتيجة العوامل المخرشة الداخلية مؤدية إلى حدوث تقرحات معدية وعفجية إضافية. تساهم العديد من العوامل في ترميم الأذى السطحي لمخاطية المعدة سريعاً وتلعب دوراً هاماً في الآلية الدفاعية، كما يلعب تدفق (جريان) الدم الكافي دوراً في دعم النشاط الوظيفي للمعدة. قد يؤدي انعدام التوازن بين حماية وتخرش مخاطية المعدة إلى تبدلات مرضية. فعلى سبيل المثال، يسبب الأسبرين والكحول تهيجاً جزئياً في مخاطية المعدة من خلال خفض جريان الدم في المخاطية. تؤدي العديد من العقاقير المضادة للالتهاب بتثبيط إنتاج البروستاغلاندينات Prostaglandin E التي تلعب دوراً هاماً في قلونة مخاطية المعدة وبدورها تساهم في حماية مخاطية المعدة.*

اختلاف مخاطية المعدة حسب مناطقها
Regional Differences in the Stomach Mucosa

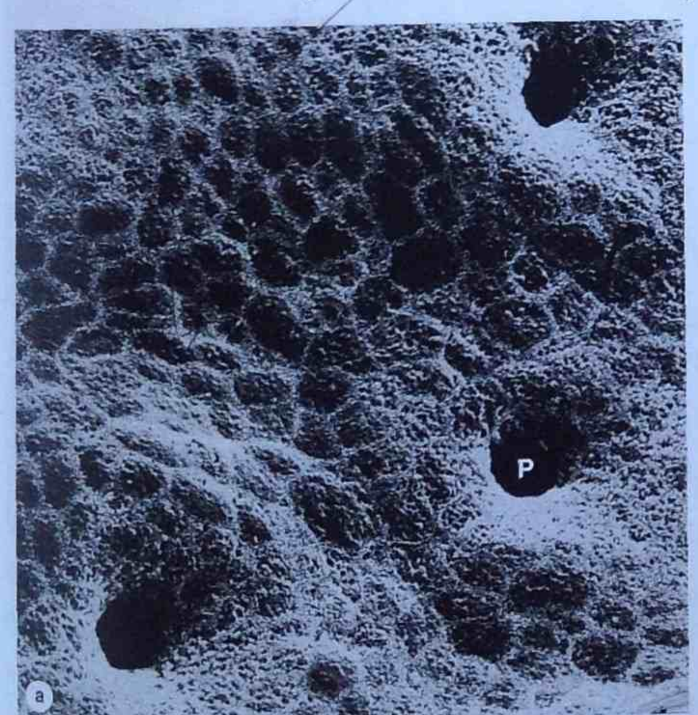
الفؤاد Cardia هو منطقة ضيقة دائرية عرضها 1.5-3 سم، توجد في المنطقة الانتقالية بين المري والمعدة (الشكل 15-15). **البواب** pylorus منطقة قمعية الشكل تفتح على الأمعاء الدقيقة. تحتوي مخاطية الفؤاد والبواب على غدد أنبوبية عادة متفرعة بأجزاء إفرازية ملتفة تدعى **الغدد الفؤادية** Cardial glands و**الغدد البوابية** Pyloric glands (الشكل 15-19). الوهدات المعدية المؤدية للغدد البوابية أطول في البواب، يفرز كلا النوعين من الغدد الكثير من **المخاط** Mucus و**الليزوزيم** Lysozyme الذي يهاجم جدر البكتيريا.

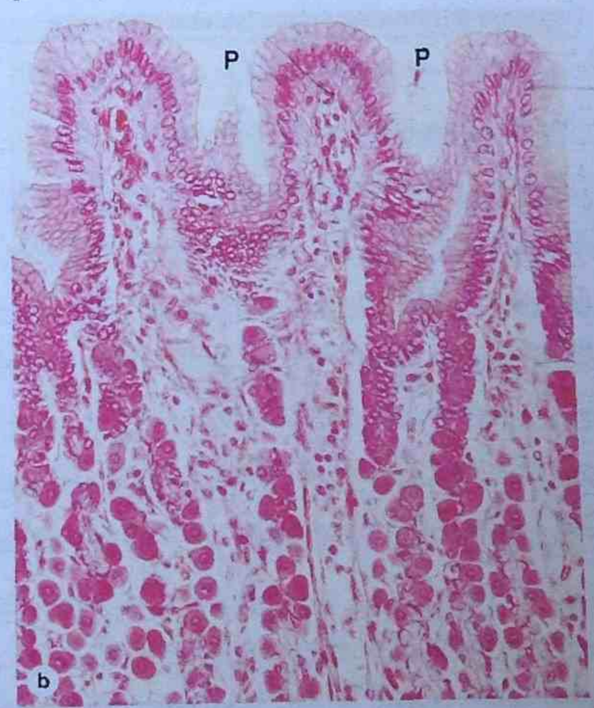
تملئ الصفيحة الخاصة لمنطقة **قاع** Fundus **وجسم المعدة** Body بغدد أنبوبية متفرعة تسمى **الغدد المعدية** Gastric glands، تفتح 3-7 غدة أسفل كل وهدة معدية. تقسم كل غدة معدية إلى ثلاث مناطق مميزة: برزخ وعنق وقاعدة. تتوزع الخلايا الظهارية في الغدد المعدية بشكل غير متماثل (الشكل 15-15 و15-20). يحتوي **البرزخ** Isthmus

القريب من الوهدة المعدية على خلايا مخاطية متمايزة تهاجر لاستبدال الخلايا المخاطية السطحية والقليل من الخلايا الجذعية غير المتمايزة والخلايا الجدارية (حمضية). يحتوي **الجزء العنقي** Neck من الغدد على خلايا جذعية ومخاطية عنقية (مختلفة عن الخلايا المخاطية في البرزخ) وخلايا جدارية (الشكل 15-20)، بينما يحتوي **الجزء القاعدي** Base على خلايا جدارية وخلايا رئيسية (مولدة للأنزيمات). تنتشر الخلايا المعوية الصماوية في عنق وقاعدة الغدد المعدية.

إن هذه الخلايا المكونة للغدد المعدية مسؤولة عن وظائف المعدة وفي مايلي الخواص الهامة لهذه الخلايا:

- توجد **خلايا العنق المخاطية** Mucous neck cells بشكل تجمعات أو خلايا مفردة بين الخلايا الجدارية في المنطقة العنقية للغدد وهي خلايا ذات شكل غير منتظم ونواة قاعدية وحبيبات إفرازية قرب السطح القمي. يختلف المخاط المفرز من هذه الخلايا وهو أقل من المخاط المفرز من الخلايا المخاطية السطحية الظهارية.
- **الخلايا الجدارية** Parietal cells توجد بشكل أساسي في النصف العلوي من الغدد المعدية وتقل في منطقة القاعدة. تمتلك شكلاً دائرياً أو هرمياً فيها نواة واحدة مركزية كروية الشكل وهيولى شديدة التلون الأيوزينـي نتيجة لكثرة المتقدرات الشديدة (الشكل 15-20 و15-21). تبدي الخلايا النشيطة بالمجهر الالكترونـي صفات مميزة تتمثل بوجود انغمادات (انخماصات) دائرية عميقة في الغشاء الخلوي القمي مشكلة **قُنيّات داخل الخلايا** Intracellular canaliculus (الشكل 15-22). تفرز الخلايا الجدارية حمض كلور الماء وعامل داخلي من بروتين سكري مسؤول عن امتصاص فيتامين B12 في الأمعاء الدقيقة. يعمل أنزيم أنهيداز الكربونـي Carbonic anhydrase على إنتاج H_2CO_3 الذي يتفكك في الهيولى الخلايا إلى H^+ وHCO_3^- (الشكل 15-23). تفرز الخلايا النشيطة أيضاً شوارد Cl^- وK^+ حيث تتحد شوارد Cl^- مع H^+ مشكلةً HCl. توفر المتقدرات الغزيرة في الخلايا الطاقة لضخ الشوارد التـي





الشكل 15-18: الوهدات والغدد المعدية. (a) صورة بالمجهر الالكترونـي الماسح لبطانة المعدة بعد إزالة طبقتها المخاطية تظهر وهدات معدية متراصة ومتقاربة (P) محاطة بنهايات قمية مضلعة الشكل لسطح الخلايا المخاطية. تكبير 600. (b) صورة مجهرية لبطانة المعدة تبين سطوح الخلايا المخاطية وهي جزء من الظهارة الأسطوانية البسيطة تتواصل مع بطانة الوهدات (P). تمتد كل وهدة معدية إلى الصفيحة الخاصة وتتفرع بعدها إلى العديد من الغدد الأنبوبية. تتفرع الغدد الملتفة قليلاً وتشغل معظم سماكة الطبقة المخاطية. يوجد حول الغدد خلايا أخرى إضافة إلى الخلايا الأسطوانية البسيطة مع كمية قليلة من نسيج ضام تشكل الصفيحة الخاصة. تحتوي الغدد على خلايا أخرى إضافة إلى الخلايا العمودية البسيطة، تكبير 200، ملون (H&E).

تتوضع بشكل أساسي في الزغيبات البارزة في القُنيَّات داخل الخلايا. يتم تنبيه النشاط الإفرازي للخلايا الجدارية بالنهايات العصبية الكولينية (تنبيه نظير الودي) والهستامين ومتعدد ببتيدي يدعى الغاسترين Gastrin التي تفرزها الخلايا الصماوية المحلية.

- **الخلايا الرئيسة (المفرزة للخمائر)** chief (zymogenic) cells تكثر الخلايا الرئيسة في المنطقة السفلية من الغدد الأنبوبية (الشكل 15-24) ولها كامل صفات الخلايا المصنعة والمصدرة للبروتينات. تحتوي على حبيبات هيولية تتضمن أنزيماً غير فعال يدعى **مولد الببسين** Pepsingen والذي يتحول بسرعة إلى أنزيم مفكك للبروتينات نشيط في الوسط الحامضي للمعدة. الببسينات هي أسبارتات داخلية تفكك البروتينات لها خواص نوعية واسعة ونشيطة ضمن درجة pH < 5. تفرز الخلايا الرئيسة في الإنسان اللبياز وهرمون الليبتين Leptin.

التطبيق الطبي

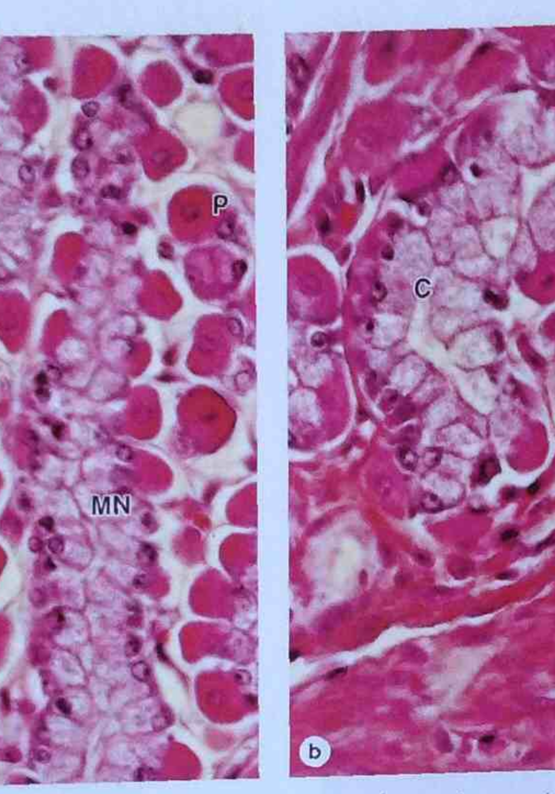
*يقل عدد الخلايا الرئيسة والجدارية في حالات **التهاب المعدة الضموري** لذا تحتوي العصارة المعدية القليل من HCL والببسين أو لا تحتوي على أي نشاط لـ HCL والببسين. تفرز الخلايا الجدارية العامل الداخلي المعدي في الإنسان وهو بروتين سكري يرتبط بشدة بفيتامين B_{12} بينما يفرز هذا العامل من الخلايا الرئيسة في بعض الكائنات الحية الأخرى.*

*يتم امتصاص معقد فيتامين B_{12} والعامل الداخلي المعدي بآلية الاحتساء الخلوي في خلايا اللفائفي. إن غياب أو فقدان العامل الداخلي المعدي يؤدي إلى عوز فيتامين B_{12} وهذا يقود إلى حدوث خلل في آلية تشكل الكريات الحمر والمعروف **بفقر الدم الخبيث (الوبيل)** Pernicious anemia. عادة ما يعود سببه إلى التهاب المعدة الضموري atrophic Gastritis. يظهر مرض فقر الدم الخبيث بنسبة معينة كمرض مناعي ذاتي نظراً لوجود أضداد ضد بروتينات الخلايا الجدارية ويمكن الكشف عنها في دم الأشخاص الذين يعانون من هذا المرض.*

- **الخلايا الصماوية المعوية** Enteroendocrine cells نوع من الخلايا الظهارية في الغشاء المخاطي للقناة الهضمية. يصعب تمييزها بالتحضيرات النسيجية الملونة بصبغة H&E. تفرز الخلايا الصماوية المعوية هرمونات متنوعة معظمها ببتيدات متعددة قصيرة (الجدول 15-1). يمكن بسهولة تمييز هذه الخلايا بالمجهر الإلكتروني النافذ وبالمناعة الكيميائية النسيجية. تفرز **الخلايا المعوية المحبة للكروم** Enterochromaffin cells (EC) الموجودة في قاع المعدة ضمن الصفيحة القاعدية للغدد المعدية **السيروتونين** Serotonin **(5-هيدروكسي تربتامين)**. تتوضع في البواب والجسم السفلي من المعدة خلايا صماوية معوية على



الشكل 15-19: الغدد البوابية. تحتوي المنطقة البوابية على وهدات معدية عميقة (P) تفضي إلى غدد ملتفة قصيرة (G) في الصفيحة الخاصة. تمتلك الغدد الفؤادية نفس البنية النسيجية والوظيفية. تفرز خلايا هذه الغدد المخاط والليزوزيم بشكل أساسي مع وجود القليل من خلايا G الصماوية. تحاط الغدد والوهدات بخلايا الصفيحة الخاصة (LP)، يحتوي النسيج الضام على أوعية لمفاوية ونسيج لمفاوي مرافق للمخاطية. يوجد مباشرة تحت الغدد طبقة من العضلات الملساء من العضلية المخاطية. تكبير 140، ملون H&E.





الشكل 15-20: الغدد المعدية. تفضي الوهدات المعدية في أرجاء جسم وقاع المعدة إلى غدد تحتوي على خلايا مختلفة (**a**) يوجد في منطقة العنق غدد مخاطية عنقية (MN) متناثرة أو على شكل تجمعات وهي خلايا غير منتظمة لها شكل أسطوانـــي منخفض فيها هيولى حبيبية قعدية التلون ونوى قاعدية. تفرز هذه الخلايا مخاطاً يحتوي على كمية كبيرة من بروتينات سكرية أكثر من الخلايا المفرزة للمخاط في السطح. يوجد بين الخلايا العنقية المفرزة للمخاط خلايا جذعية تعطي جميع أنواع الخلايا في الغدد. يوجد في النصف العلوي للغدد العديد من الخلايا الجدارية (P) المميزة وهي خلايا كبيرة دائرية بارزة في الغدد الأنبوبية فيها نوى مركزية التوضع كبيرة تحاط بهيولى شديدة التلون الأيوزينـــي ولها بنية دقيقة غير عادية. تفرز هذه الخلايا حمض كلور الماء ويعزى تلونها الأيوزينـــي لكثرة المتقدرات. يوجد حول هذه الغدد الأنبوبية العديد من الخلايا الضامة وحملة وعائية مجهرية. (**b**) يوجد في قواعد هذه الغدد قرب الطبقة العضلية المخاطية (MM) القليل من الخلايا الجدارية والكثير من الخلايا الرئيسة (C). تعرف الخلايا الرئيسة بالخلايا المفرزة للببيدات أو الخلايا المولدة للأنزيمات. توجد هذه الخلايا على شكل عناقيد من الخلايا فيها نوى قاعدية كثيفة وهيولى قعدية اللون. تفرز الخلايا الرئيسة من نهاياتها القمية مولد الببسين وهو طليعة أنزيم الببسين، يقوم بتحطيم البروتينات وغالباً ما تزول حبيبات طليعة الأنزيم أو أنها تتلون بشكل غير جيد في المحضرات النسيجية الروتينية. كلاهما تكبير 200، ملون H&E

اتصال مع لمعات الغدية وتشمل **خلايا G** التـــي تفرز ببتيداً متعدداً يدعى **الغاسترين** Gastrin. يحفز الغاسترين الخلايا الجدارية على إفراز حمض HCL إضافة لتأثيره المغذي لمخاطية المعدة.

- **الخلايا الجذعية** Stem cells توجد في منطقة البرزخ والعنق بأعداد قليلة وهي خلايا أسطوانية منخفضة لها نواة بيضاوية قاعدية التوضع وتنقسم بشكل غير متناظر (الشكل 20-3). تهاجر بعض الخلايا الوليدة إلى الأعلى لاستبدال الخلايا المخاطية في السطح وفي الوهدات المعدية والتـــي تتجدد كل 4-7 يوم. تهاجر خلايا وليدة أخرى إلى عمق الغدد وتتمايز إلى خلايا عنق مخاطية وجدارية ورئيسة وخلايا صماوية معدية. تستبدل هذه الخلايا ببطء شديد مقارنة مع خلايا المخاطية السطحية.

التطبيق الطبي

ينشأ من الخلايا المعوية الصماوية أورام سرطانية carcinoids مسؤولة عن الأعراض السريرية الناجمة عن فرط في إفراز السيروتينين. يسبب السيروتينين زيادة في حركية الأمعاء، إلا أن التركيز المرتفع من هذا الناقل العصبي الهرموني يترافق مع تضيق الأوعية الدموية في مخاطية المعدة وإصابتها بأذى.

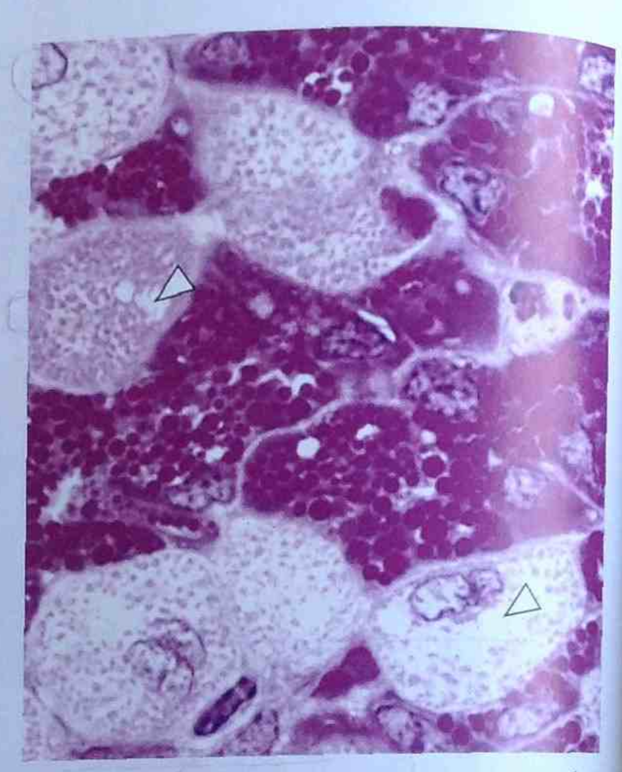
والإفراز الصماوي. تكتمل عملية هضم الطعام ويتم امتصاص المواد الغذائية (منتجات الهضم) من قبل الخلايا الظهارية المبطنة للأمعاء. يبلغ طول الأمعاء ما يقارب 5 متر. تتألف من ثلاثة أقسام وهي **الاثنا عشر** Duodenum **والصائم** Jejunum **واللفائفي** Ileum. تمتلك هذه الأقسام صفات مشتركة سوف يتم شرحها معاً.

الجدول 15-1: يوضح أنواع الخلايا الصماوية المعوية في القناة المعدية المعوية.

نوع الخلية وتوضعها	الهرمون المفرز	التأثير الأساسي
خلايا شبيه X/A في المعدة	Ghrelin	زيادة الإحساس بالجوع
خلايا G في البواب	Gastrin	تنبيه الإفراز المعدي الحامضي
خلايا S في الأمعاء الدقيقة	Secretin	إفراز البيكربونات والماء في العصارة الصفراوية والبنكرياسية
خلايا K في الأمعاء الدقيقة	Gastric inhibitory polypeptide	تثبيط الإفرازات المعدية الحمضية
خلايا L في الأمعاء الدقيقة	Glucagon-like peptide	نقص الشعور بالجوع
خلايا I في الأمعاء الدقيقة	Cholecystokinin	تقلص الحويصل المراري وإفراز الأنزيمات البنكرياسية
خلايا D في البواب والعفج	Somatostatin	تثبيط موضعي للخلايا الصماوية الأخرى
خلايا Mo في الأمعاء الدقيقة	motlin	زيادة حركة الأمعاء
خلايا EC في أنبوب الهضم	Serotonin, substance P	زيادة حركة الأمعاء
خلايا D_1 في أنبوب الهضم	البِبْتيدُ المَعَوِيُّ الفَعَّالُ في الأوعيَة	إفراز الماء والشوارد زيادة حركة الأمعاء

الغشاء المخاطي Mucous Membrane

يبدو بالعين المجردة كسلسلة من الطيات الدائمة (**ثنيات دائرية**) Plicae circulares مكون من الطبقة المخاطية وتحت المخاطية (الشكل 15-25 و15-26) متطورة جداً في الصائم. **الزغابات المعوية** Intestinal villi هي بروزات خارجية (للمخاطية)(ظهارة وصفيحة خاصة) بطول 0.5 إلى 1.5 مم



الشكل 15-21: الخلايا الجدارية والرئيسة. مقطع مدمج بالراتنج في الجزء القاعدي من الغدد المعدية يبين تفاصيل واضحة للخلايا الجدارية والرئيسة مقارنة مع المحضرات النسيجية الروتينية. تتميز الخلايا الجدارية الكبيرة بوجود قُنيّات داخل الخلايا (رؤوس الأسهم) بالإضافة إلى أعداد كبيرة من متقدرات ذات تلون حامضي شديد. تحتوي الخلايا الرئيسة الصغيرة على العديد من الحبيبات الإفرازية الحمراء الكبيرة (حبيبات مولدة للأنزيم). تكبير 400، ملون PT.

طبقات المعدة الأخرى

Other Layers of the Stomach

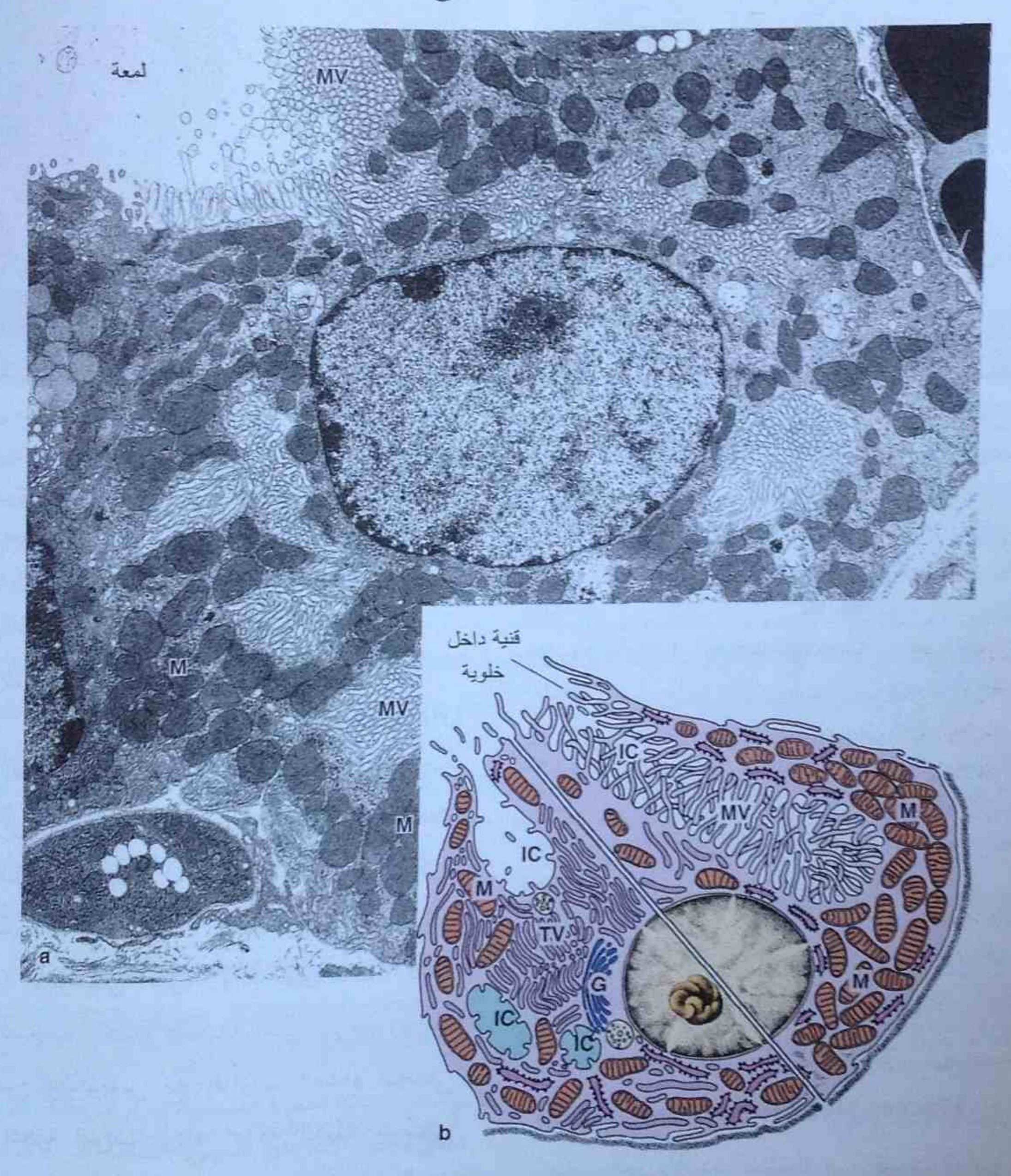
تتكون الطبقة تحت المخاطية في المعدة من نسيج ضام يحتوي على أوعية دموية ولمفاوية. ترتشح هذه الطبقة بخلايا لمفاوية وبلاعم وخلايا بدينة. أما الطبقة العضلية فهي مكونة من ألياف عضلية ملساء لها ثلاثة اتجاهات أساسية: الخارجية منها طولانية والوسطى دائرية والداخلية مائلة. تعمل التقلصات التمعجية للطبقة العضلية على مزج (خلط) الطعام المهضوم والكيموس مع إفرازات الغشاء المخاطي للمعدة في منطقة البواب تزداد سماكة الطبقة الوسطى وتشكل عاصرة بوابية Pyloric sphincter. تغطى المعدة من الخارج بطبقة مصلية رقيقة.

الأمعاء الدقيقة Small Intestine

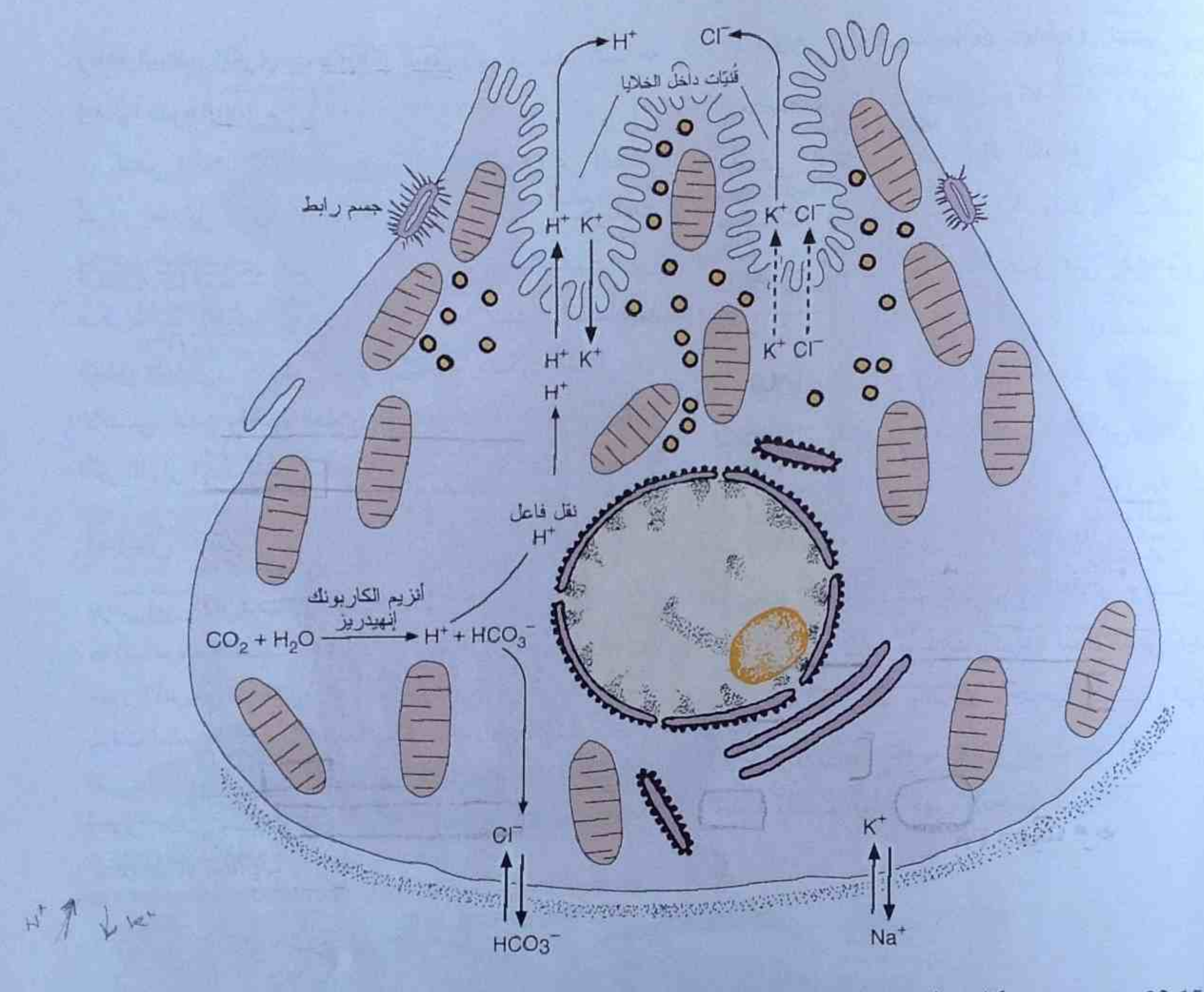
موضع الهضم النهائي للطعام وامتصاص المواد الغذائية

في اللمعة (الشكل 15-25) لها شكل ورقي في الاثني عشرية وتدريجياً تتحول إلى شبه أصبعية عندما تصل إلى اللفائفي. تُغطى الزغابات بظهارة أسطوانية بسيطة مكونة من خلايا **امتصاصية** Absorptive cells **وخلايا كأسية** Goblet cell.

يوجد بين الزغابات المعوية ثقوب (فتحات) غدد أنبوبية قصيرة تدعى **خبايا معوية** Intestinal crypts أو **خبايا ليبركون** Lieberkühn crypts (الشكل 15-27). تتواصل الظهارة في كل زغابة مع تلك الموجودة في الغدد. تحتوي الغدد المعوية على خلايا امتصاصية وخلايا كأسية وخلايا بانيث وخلايا صماوية معوية وخلايا جذعية تعطي جميع أنواع الخلايا السابقة.



الشكل 15-22: البنية الدقيقة للخلايا الجدارية. (a) تكثر في الخلية الجدارية النشيطة بالمجهر الالكتروني زغيبات (MV) تبرز في قُنيّات قرب اللمعة داخل الخلايا. يمتلىء ما تبقى من الهيولى بالمتقدرات (M)، تكبير 10,200. (b) رسم تخطيطي مزدوج لخلية جدارية يبين الاختلافات البنية الدقيقة بين خلية خاملة (اليسار) وخلية نشيطة (اليمين). يشاهد في الخلية الخاملة عدد من البنى الأنبوبية الحويصلية (TV) في المنطقة القمية أسفل الغشاء الخلوي مباشرة وعلى القليل من الزغيبات. عند تنبيه الخلية لإفراز حمض الكلور الماء (اليمين) تلتحم البنى الحويصلية مع غشاء الخلية لتشكل قُنيّات وزغيبات تعمل على زيادة سطح غشاء الخلية بشكل كبير من أجل انتشار المواد ومضخات الشوارد.



الشكل 15-23: تصنيع حمض كلور الماء في الخلايا الجدارية. رسم تخطيطي يوضح الخطوات الأساسية لعملية تصنيع حمض كلور الماء. تشير الأسهم إلى النقل الفاعل المعتمد على أنزيم ATPase والأسهم النقطية إلى الانتشار. تحت تأثير أنزيم كاربونيك أنهيدريز ينتج حمض الكربون من تفاعل ثاني أوكسيد الكربون والماء. يتفكك حمض الكربون إلى شوارد بيكربونات وبروتون هيدروجين الذي يتم ضخه إلى لمعة المعدة بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم. يتم المحافظة على تركيزعالي لشوارد البوتاسيوم داخل الخلايا بوساطة مضخة الصوديوم والبوتاسيوم ATPase بينما يتم تبادل HCO_3 بشوارد الكلور عن طريق النقل المضاد. يرتبط وجود الحويصلات الأنبوبية في قمة الخلية بإفراز حمض الكلور، لأن عددها ينخفض بعد تنبيه الخلية الجدارية وتزداد الزغيبات. تعود معظم شوارد البيكربونات إلى الدم وتعد مسؤولة عن زيادة ملحوظة في pH الدم في أثناء عملية الهضم ولكن يتم امتصاص بعضها من الخلايا المخاطية السطحية وتُستخدم لزيادة درجة pH المخاط.

الخلايا الامتصاصية أو الخلايا المعوية Absorptive cells or Enterocytes هي خلايا طويلة أسطوانية ذات نواة بيضاوية تتوضع في النصف القاعدي من الخلية (الشكل 15-28). يوجد في قمة الخلية طبقة متجانسة تسمى **الحافة المخططة** striated border أو **الحافة الفرشاتية** brush border والتي تبدو بالمجهر الالكتروني كطبقة كثيفة متراصة من **الزغيبات** Microvilli. الزغيبة بروز أسطواني في الهيولى القمية يبلغ ارتفاعها 1 ميكرون وقطرها 0.1 ميكرون تحتوي خيوط الأكتين ومحاطة بالغشاء الخلوي.

يقدر عدد الزغيبات في كل خلية امتصاصية بنحو 3000 ويحتوي كل 1 مم2 من المخاطية على 200 مليون زغيبة. تلعب الزغيبات دوراً وظيفياً هاماً في زيادة مساحة الاتصال بين السطح والمواد الغذائية. يزداد السطح المبطن بشكل كبير جداً نتيجة وجود طيات وزغابات وزغيبات وهي صفة مميزة للأعضاء المتخصصة بالامتصاص. قُدرت الزيادة في مساحة السطح المعوي الناجمة عن الطيات بثلاثة أضعاف والزغابات بعشرة أضعاف والزغيبات بعشرين ضعفاً وبالتالي فإن الطيات والزغابات والزغيبات مسؤولة عن

زيادة السطح المعوي بنحو 600 ضعف أي ما يقدر بمساحة إجمالية قدرها 200 م^2!

تمتص الخلايا المعوية الجزيئات الغذائية الناجمة عن الهضم. تُفرز الخلايا الامتصاصية أنزيمات مفككة للسكريدات والببتيدات الثنائية، المترتبطة بزغيباتها وتقوم بحلمهتها إلى سكريدات أحادية وأحماض أمينية مما يسهل امتصاصها بالنقل الفاعل. يحدث هضم الشحوم بشكل أساسي في الاثنــــي عشر والجزء العلوي من الصائم في الإنسان نتيجة تأثير الليباز البنكرياسي والصفراء (الشكل 15-29).

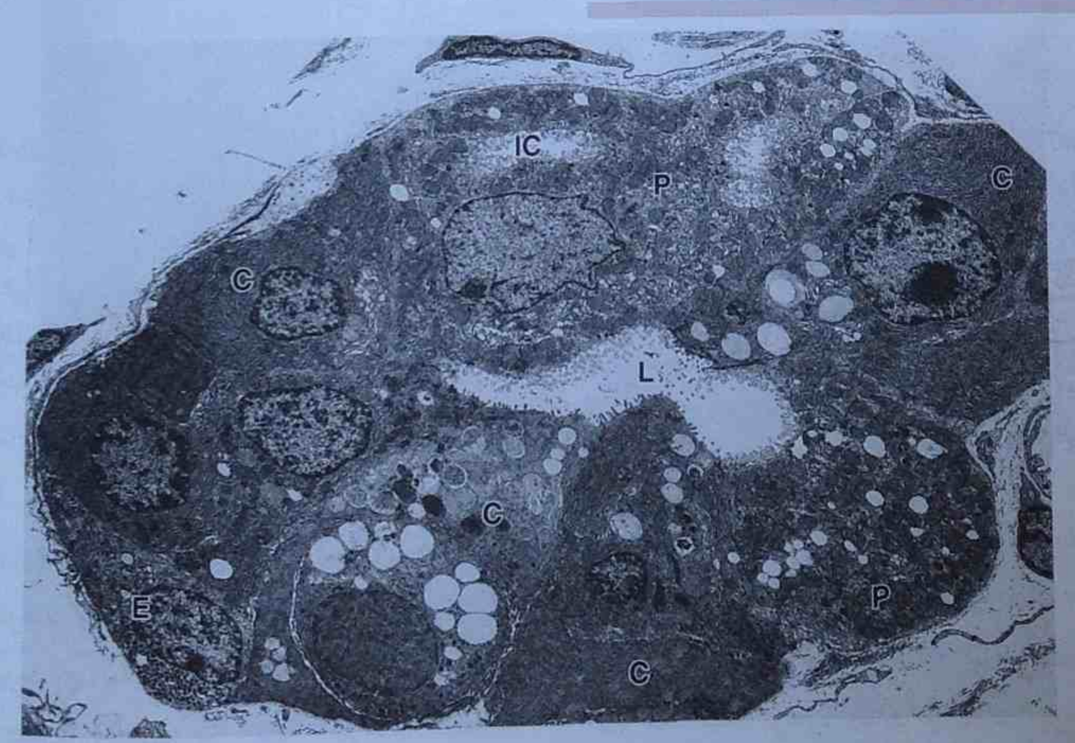
التطبيق الطبي

يؤدي عوز الأنزيمات الحالة للسكريدات الثنائية في الإنسان إلى حالات مرضية تتصف باضطرابات هضمية. إن بعض أمراض العوز الأنزيمي ذو منشأ وراثي على ما يبدو.

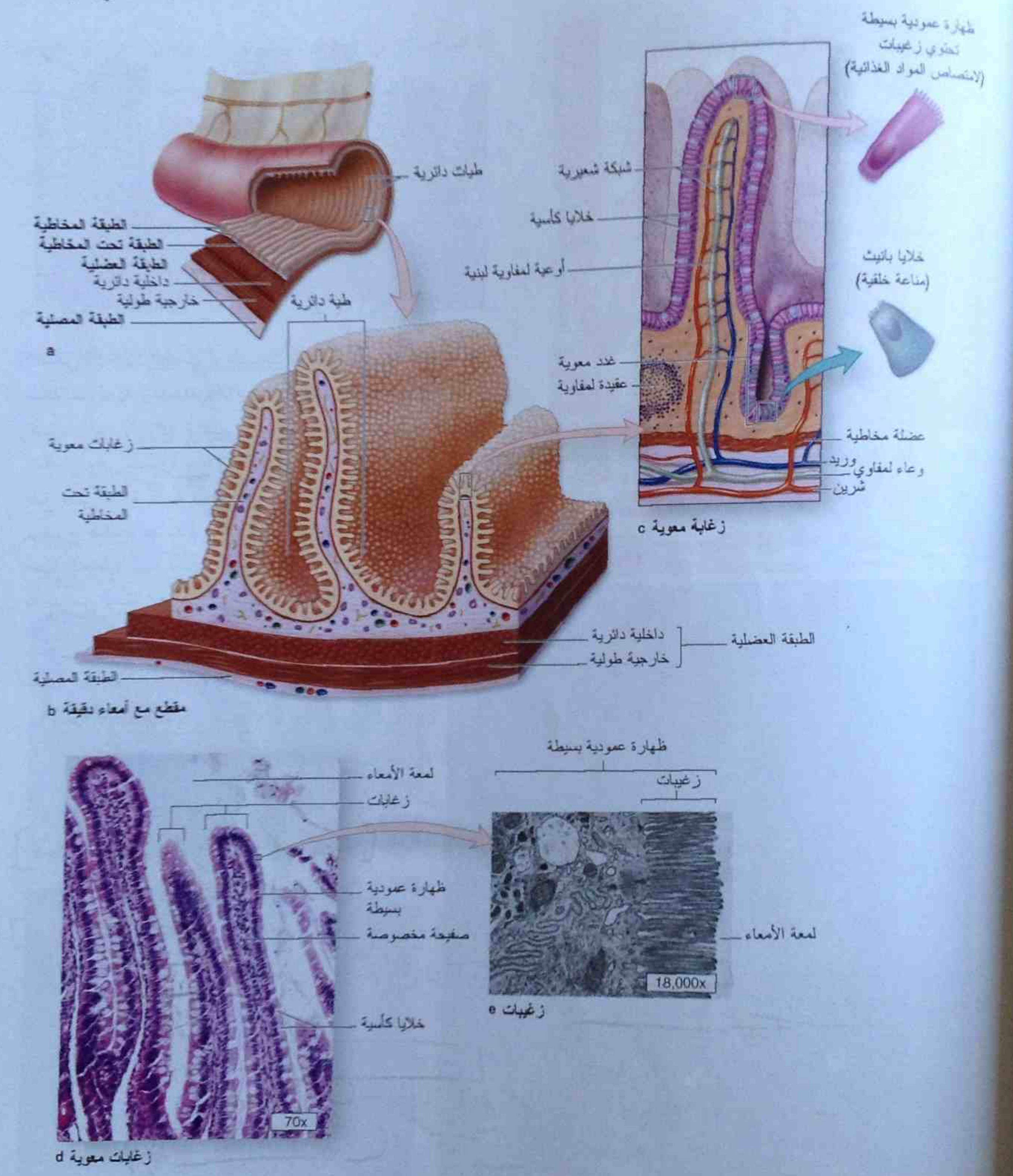
يتوقف امتصاص المواد الغذائية بشكل خاص في الاضطرابات التي تتميز بضمور مخاطية الأمعاء الناجم عن أمراض معدية وعوز غذائي مسببة متلازمة سوء الامتصاص Malabsorption syndrome.

الخلايا الكأسية Goblet cells تنتشر بين الخلايا الامتصاصية (الشكل 15-25 و15-28). وهي أقل عدداً في الإثنــــي عشر ويزداد باتجاه اللفائفي. تفرز هذه الخلايا موسينات (مخاطيات) بروتينية سكرية تتحلمه وتشكل روابط تصالبية لتشكل مخاطاً يعمل على حماية وتزليق بطانة الأمعاء.

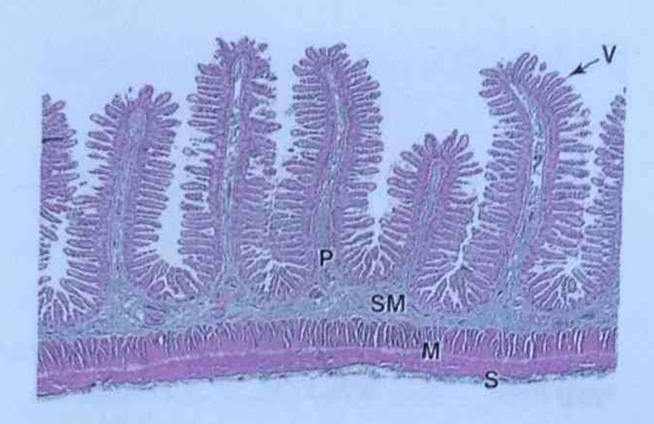
خلايا بانيث Paneth cells توجد في القسم القاعدي للخبايا المعوية أسفل الخلايا الجذعية وهي خلايا خارجية الإفراز تحتوي على حبيبات إفرازية أيوزينية التلون في هيولاها القمية (الشكل 15-27 و15-30). تتحرر محتويات الحبيبات الإفرازية بآلية الإخراج الخلوي وتشمل ليزوزيم وفوسفوليباز A2 وببتيدات كارهة للماء تدعى ديفنسينات Defensins ترتبط وتفكك جميعها أغشية الميكروبات وجدران الجراثيم تلعب خلايا بانيث دوراً مهماً في المناعة الخلقية وتنظيم البيئة المجهرية للخبايا المعوية.



الشكل 15-24: البنية الدقيقة للخلايا الجدارية والرئيسة والصماوية المعوية. مقطع عرضي لغدة معدية بالمجهر الالكترونـــي النافذ يبين البنية الدقيقة للأنواع الخلوية الثلاثة الرئيسة. تحتوي الخلايا الجدارية (P) على الكثير من المتقدرات وقُنيّات داخل الخلايا (IC). معظم الخلايا في هذا الشكل هي خلايا رئيسة (C) فيها شبكة خشنة وحبيبات إفرازية قمية قرب اللمعة (L). لاحظ حبيبات إفرازية قاعدية كثيفة في الخلايا الصماوية المعوية (E) وهي مثال نموذجي لخلية محبة للكروم (EC) مفرزة للسيروتونين. تمثل هذه الخلية النمط المغلق للخلية الصماوية المعوية فهي ليست على تماس مع اللمعة، وتفرز منتجها بطريقة صماوية / نظيرة صماوية، تكبير 5300.

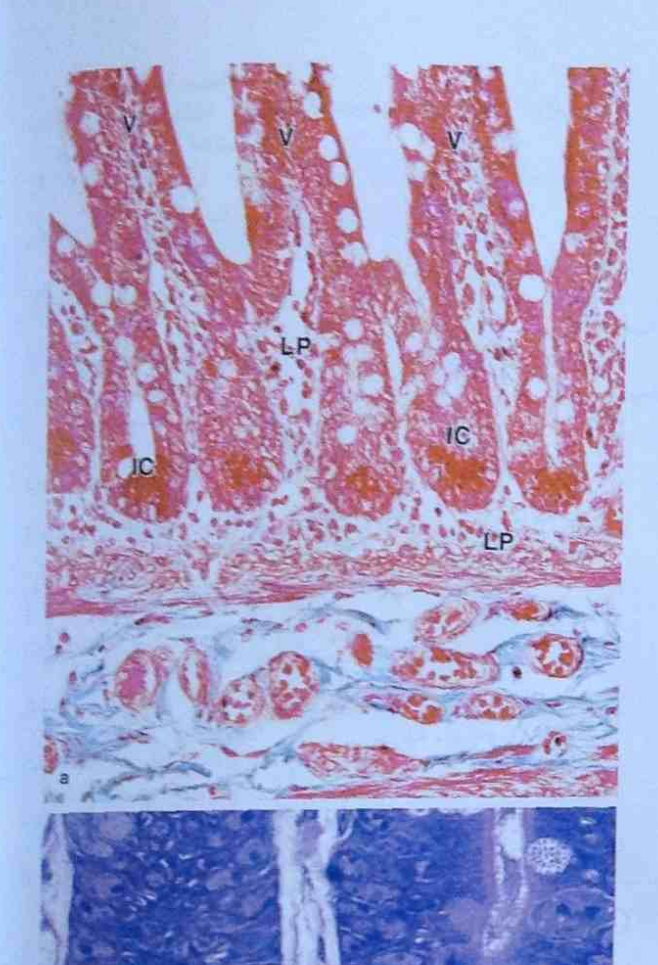


الشكل 15-25: السطح الامتصاصي للأمعاء الدقيقة. (a) تشكل الطبقة المخاطية وتحت المخاطية طبقتين داخليتين من جدار الأمعاء المكون من أربع طبقات مركزية التوضع. (b) تشكل الطبقة المخاطية وتحت المخاطية طيات دائرية أو ثنيات دائرية تعمل على زيادة مساحة الامتصاص (d, c) تغطى الثنيات الدائرية ببروزات شبه أصبعية كثيفة تدعى الزغابات. يوجد داخل كل زغابة صفيحة خاصة مكونة من نسيج ضام يحتوي على جملة وعائية مجهرية وأوعية لمفاوية تدعى الأوعية اللمفاوية المعوية Lacteals. تغطى الزغابات بظهارة أسطوانية بسيطة مكونة من خلايا معوية امتصاصية وخلايا كأسية. (e) يوجد على الغشاء القمي لكل خلية معوية زغيبات كثيفة تعمل على زيادة السطح الامتصاصي للخلايا. تشكل الظهارة المغطية بين الزغابات الخماصات مشكلةً غدداً معوية أنبوبية قصيرة أو خبايا تحتوي على خلايا جذعية وخلايا بانيث التـي تمنع النبيت المعوي (الفلورا المعوية) من التكثف في هذه الغدد والتـي قد تسبب أذى أو ضرر في الخلايا الجذعية.



الشكل 15-26: الطيات أو الثنيات الدائرية للصائم. تشكل الطبقة المخاطية وتحت المخاطية (SM) في الأمعاء الدقيقة طيات بارزة تدعى الثنيات الدائرية (P) والتي تشكل دائرة حلزونية حول المحيط الداخلي وهي متطورة جداً في الصائم. تشكل الطبقة المخاطية في كل طية بنى بارزة كثيفة تدعى الزغابات (V). في المقطع الطولي تظهر بوضوح طبقتان عضليتان (M) تحيط الطبقة العضلية الداخلية بالطبقة تحت المخاطية بينما تكون الطبقة العضلية الخارجية طولانية وتتوضع داخلياً من الطبقة المصلية التي تعتبر الطبقة الخارجية للأمعاء. إن هذا الانتظام للعضلات الملساء في الطبقة العضلية مسؤول عن الحركة التمعجية القوية لمحتويات الأمعاء تكبير 12، ملون H&E.

الخلايا الصماوية المعوية Enteroendocrine cells توجد بأعداد مختلفة على كامل طول الأمعاء الدقيقة مفرزة العديد من الببتيدات كما هو مبين في الجدول 15-1 ممثلةً جزءاً من الجهاز الصماوي العصبي واسع الانتشار (الفصل 20). عند حدوث تنبيه تحرير الخلايا حبيباتها الإفرازية عن طريق الإخراج الخلوي تلعب الهرمونات المفرزة من هذه الخلايا دور نظير صماوي (موضعي) أو تحمل في الدم وتؤدي دوراً صماوياً. تم تصنيف الخلايا الصماوية المعوية المفرزة للببتيدات المتعددة إلى صنفين: **نمط مفتوح** Open type يمتلك سطح الخلايا القمي زغيبات وتتصل مع اللمعة (الشكل 15-31). **نمط مغلق** Closed type تكون القمة الخلوية مغطاة بخلايا ظهارية أخرى (الشكل 15-24 و15-28). تمتلك الببتيدات المفرزة من هذه الخلايا تأثيرات صماوية ونظيرة صماوية وتشمل الإشراف على الحركات التمعجية للأمعاء وتنظيم الإفرازات الضرورية لهضم الطعام والإحساس بالشبع بعد الطعام.



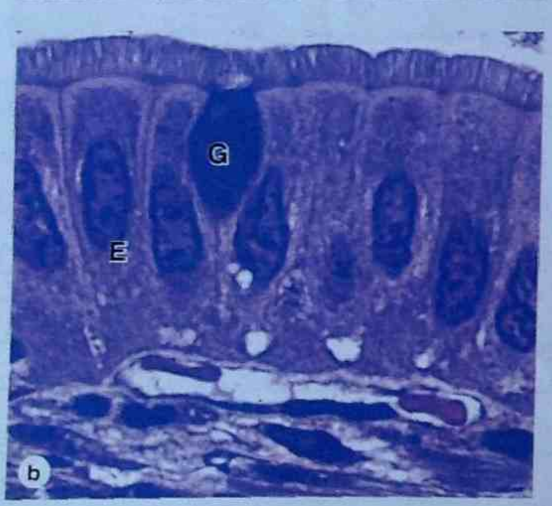
الشكل 15-27: الخبايا المعوية أو الغدد المعوية. (a) يوجد بين الزغابات (V) في أرجاء الأمعاء الدقيقة انخماصات ظهارية في الصفيحة الخاصة (LP) تمثل غدداً أنبوبية قصيرة تدعى الغدد المعوية أو خبايا معوية (IC). تحتوي البطانة قرب الفتحات على مجموعة من خلايا جذعية تنتج جميع خلايا الظهارة. تنتقل الخلايا الوليدة ببطء من الظهارة النامية خارج الخبايا وتتمايز إلى خلايا كأسية ومعوية وصماوية معوية. تستمر هذه الخلايا بالانتقال في كل زغابة وفي غضون أسبوع تتساقط من قمة الزغابة. تتساقط الملايين من الخلايا في الأمعاء الدقيقة كل يوم. يوجد في قاعدة الخبايا خلايا بانيث تنشأ من الخلايا الجذعية، تحتوي على حبيبات إفرازية أيوزينية التلون. تكبير 200، ملون H&E. **(b)** مقطع مدمج بالراتنج يُظهر وهدتين معويتين. يمكن تمييز العديد من الخلايا بما فيها خلايا صماوية معوية شاحبة التلون وخلايا في مراحل انقسامية وخلايا متمايزة إلى خلايا معوية وكأسية، تكبير 400، ملون PT.

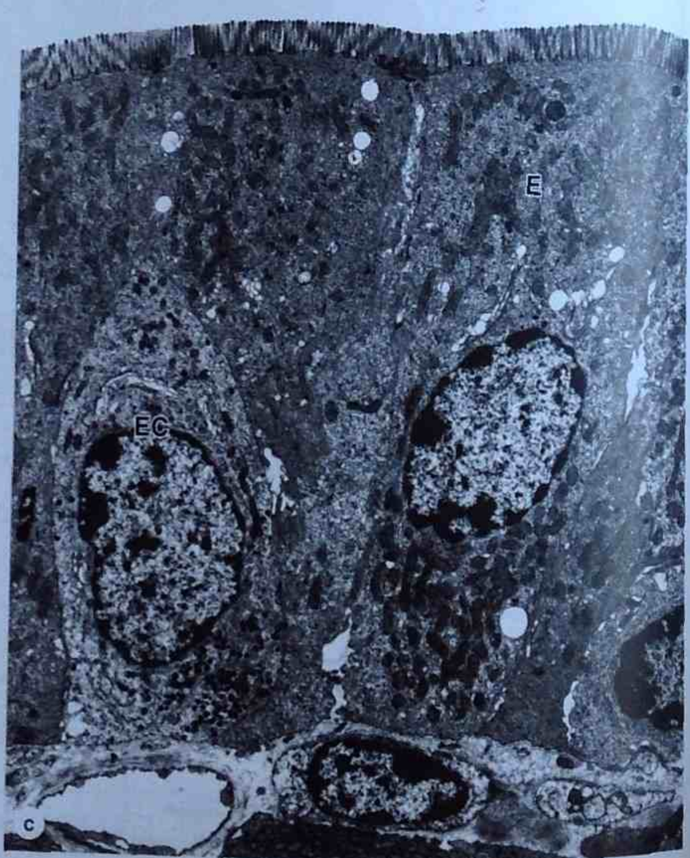
التطبيق الطبي

يُفرز هرمون سيكرتين Secretin من الخلايا الصماوية المعوية في الأمعاء الدقيقة وهو أول هرمون تم اكتشافه. حيث لاحظ الصيدلان وليم بيليز وغيرنست ستارليغ العاملين في جامعة لندن 1900 بأن هذا العامل يحث البنكرياس على إفراز سائل قلوي هضمي وأطلقا عليه "سيكرتين" قررا فيما بعد أن يطلق على السيكرتين هرمون من الفعل اللاتيني هرمين Hormaein أي (لإحداث إثارة أو باعث على الحركة) ومنذ ذلك الوقت أصبح للهرمونات النقية أو المصنعة أثر كبير في معالجة العديد من الاضطرابات الطبية التي لا تحصى.

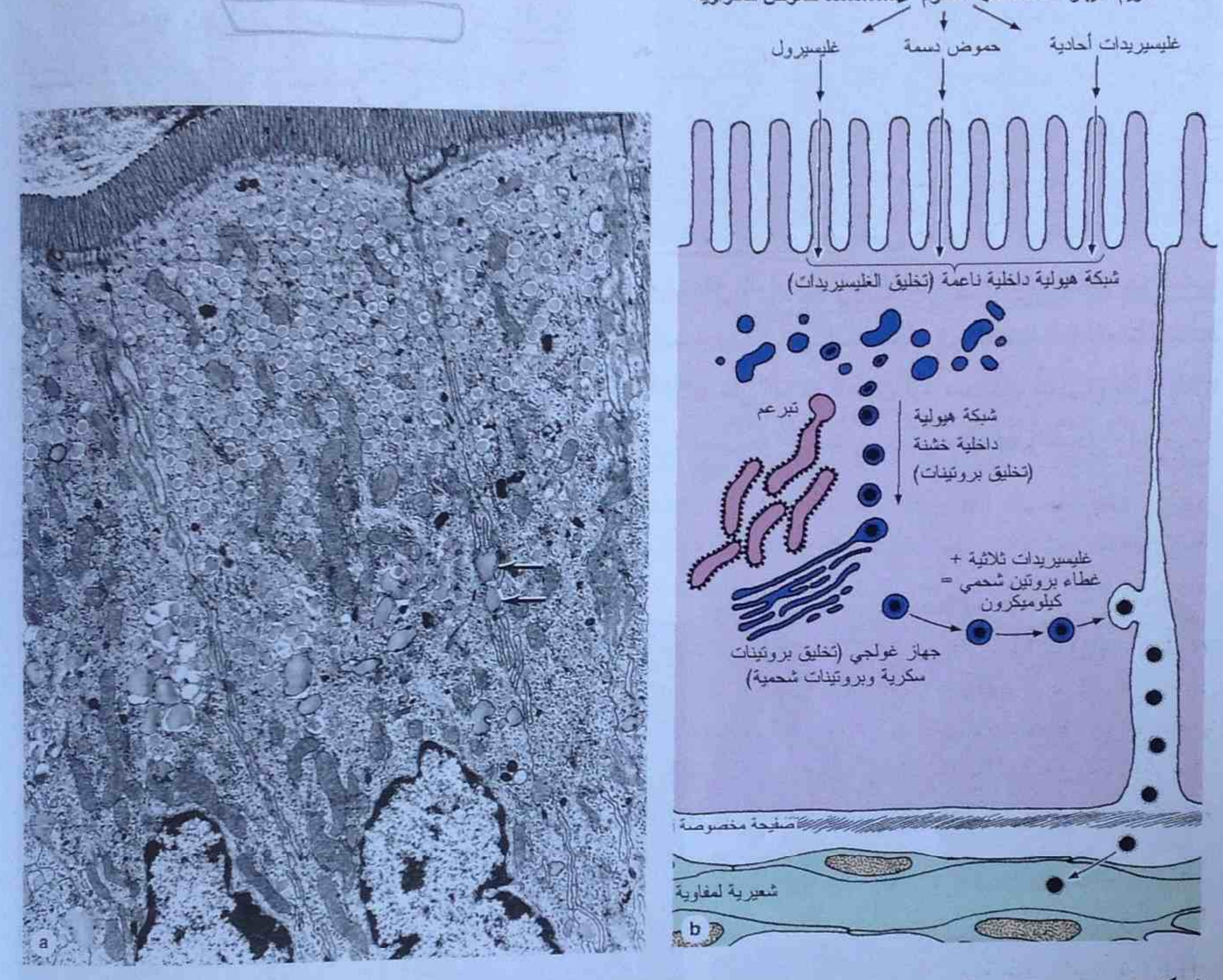
خلايا M أو **خلايا الطية المجهرية** Microfold cells هي خلايا ظهارية متخصصة تغطي الجريبات اللمفاوية في لويحات باير. تتصف هذه الخلايا بوجود أعداد كبيرة من الانخماصات في الغشاء القاعدي أو بوجود جيوب تحتوي على العديد من خلايا لمفاوية وخلايا مقدمة للمستضدات داخل الظهارة (الشكل 14-16). تقوم خلايا M بإدخال المستضدات بشكل انتقائي وتنقلها إلى البلاعم والخلايا اللمفاوية الموجودة تحتها والتـي بدورها تهاجر إلى العقد اللمفاوية التـي تبدأ فيها الاستجابات المناعية ضد المستضدات الغريبة. تعمل خلايا M كمحطات تفتيش يتم فيها نقل المواد من لمعة الأمعاء إلى الخلايا المناعية في النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية في الصفيحة الخاصة. تستند الخلايا على غشاء قاعدي فيه مسامات لتسهيل نقل الخلايا بين الصفيحة الخاصة وجيوب خلايا M (الشكل 15-32).



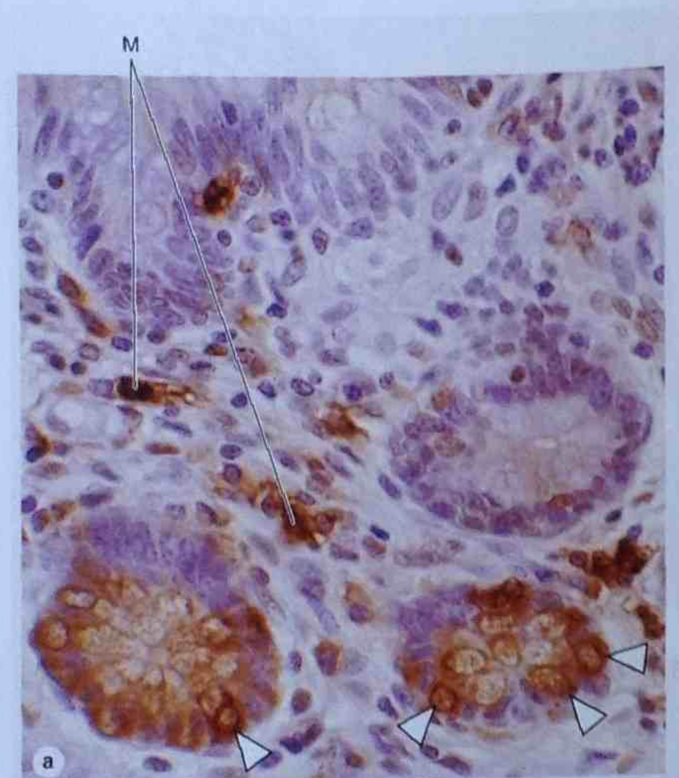


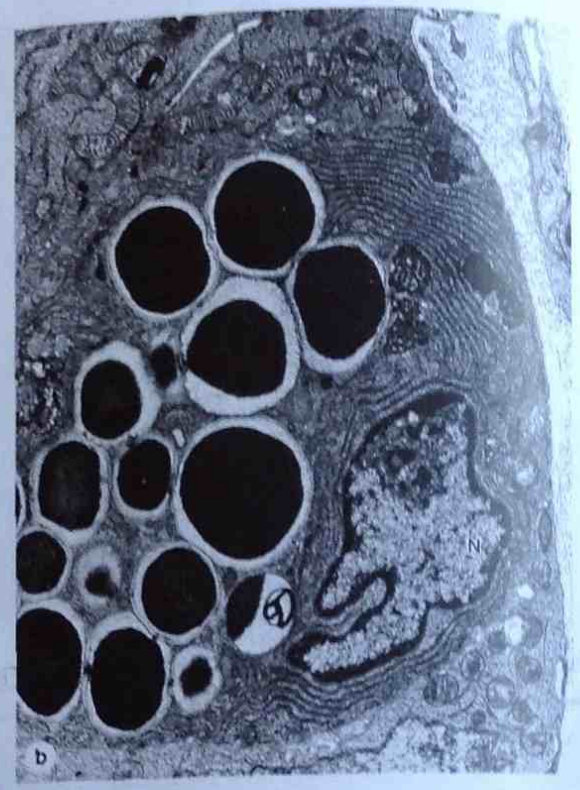


الشكل 15-28: الخلايا المغطية للزغابات. (**a**) تتكون الظهارة الأسطوانية البسيطة المبطنة في زغابات الأمعاء بشكل أساسي من خلايا طويلة امتصاصية (E). تلتحم النهايات القمية لهذه الخلايا وتُغطى بحافة فرشانية من زغيبات. يتلون غطاء الحافة الفرشانية المكون من بروتينات سكرية وكذلك الخلايا المفرزة للمخاط (G) بلون الكربوهيدرات. توجد خلايا أخرى متناثرة في الظهارة هي الخلايا الصماوية المعوية والتـي يصعب تمييزها في المحضرات ومختلفة الخلايا المناعية كالخلايا اللمفاوية داخل ظهارية نواها الكروية الصغيرة بين الخلايا المعوية. تكبير 200، ملون PAS. (**b**) تكبير عالي لزغيبات في قمة الخلايا المعوية تبدو كحافة فرشانية ذات مظهر مخطط واضح. (**c**) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ لخلايا معوية تحتوي زغيبات ومتقدرات متراصة كثيفة وخلايا صماوية معوية (EC) فيها حبيبات إفرازية يمكن تمييزها بالقرب من الصفيحة القاعدية، تكبير 1850.



الشكل 15-29: امتصاص الشحوم ومعالجتها عن طريق الخلايا المعوية. (**a**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ توضح خلايا معوية مسؤولة عن امتصاص الدهون. تتجمع العديد من قطيرات الشحم الصغيرة في حويصلات الشبكة الملساء، تلتحم هذه الحويصلات قرب النواة مشكلة كريات أكبر تتحرك جانبياً وتعبر غشاء الخلية إلى الفراغ خارج الخلوي (أسهم) لتنتهي في الشعيرات اللمفاوية المعوية في الصفيحة الخاصة. تكبير 5000. (**b**) يوضح كيفية معالجة الشحوم في الخلايا المعوية. تعمل مكونات الصفراء في لمعة الأمعاء على استحلاب الشحوم إلى قطيرات شحمية لتتفكك بأنزيمات الليباز إلى غليسيريدات أحادية وحموض دهنية. هذه المركبات ثابتة في المستحلب الدهني بتأثير الحموض الصفراوية. تنتشر منتجات الحلمهه بشكل منفعل عبر غشاء الزغيبات وتتجمع في صهاريج الشبكة الملساء حيث يعاد تصنيعها "كغليسريدات ثلاثية" وتعالج بعدها في الشبكة الخشنة وجهاز غولجي. تحاط الغليسيريدات الثلاثية بطبقة رقيقة من البروتينات وتُعلب في حويصلات تحتوي على كيلومكرونات (قطرها 0.2-1 ميكرون) من الشحوم المعقدة والبروتينات. تنتقل الكيلومكرونات إلى غشاء الخلية الجانبي ويتم طرحها عبر الإخراج الخلوي وتجري في الفراغ خارج الخلوي باتجاه الصفيحة الخاصة حيث تدخل معظمها في الأوعية اللمفاوية المعوية.





الشكل 15-30: خلايا بانيث. تتوضع خلايا بانيث المفرزة في قاعدة كل وهدة معوية تحت مستوى الخلايا الجذعية التـي تنشأ منها وأيضاً كافة الخلايا الساترة للزغابات. **(a)** صورة مجهرية لحبيبات خلايا بانيث ملونة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية تحتوي على أنزيم الليزوزيم (رؤوس الأسهم) الذي يوجد أيضاً في البلاعم (M). تكبير 100. **(b)** صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ لخلية بانيث تظهر نوية واضحة في نواتها القاعدية (N) وغزارة الشبكة الخشنة وحبيبات إفرازية كبيرة وتحاط المراكز اللبية في الحبيبات الإفرازية بهالة من مواد غنية بسكريات متعددة. تعد خلايا بانيث من مكونات المناعة الخلقية، تفرز في لمعات الوهدات أنزيمات وببتيدات تدعى الديفنسينات التـي تمنع الميكروبات من الاستيطان بشكل دائم في الخبايا وتؤثرعلى الخلايا الجذعية ونشاطاتها التمايزية 3000.

الصفيحة الخاصة وحتى المصلية

Lamina Propria Through Serosa

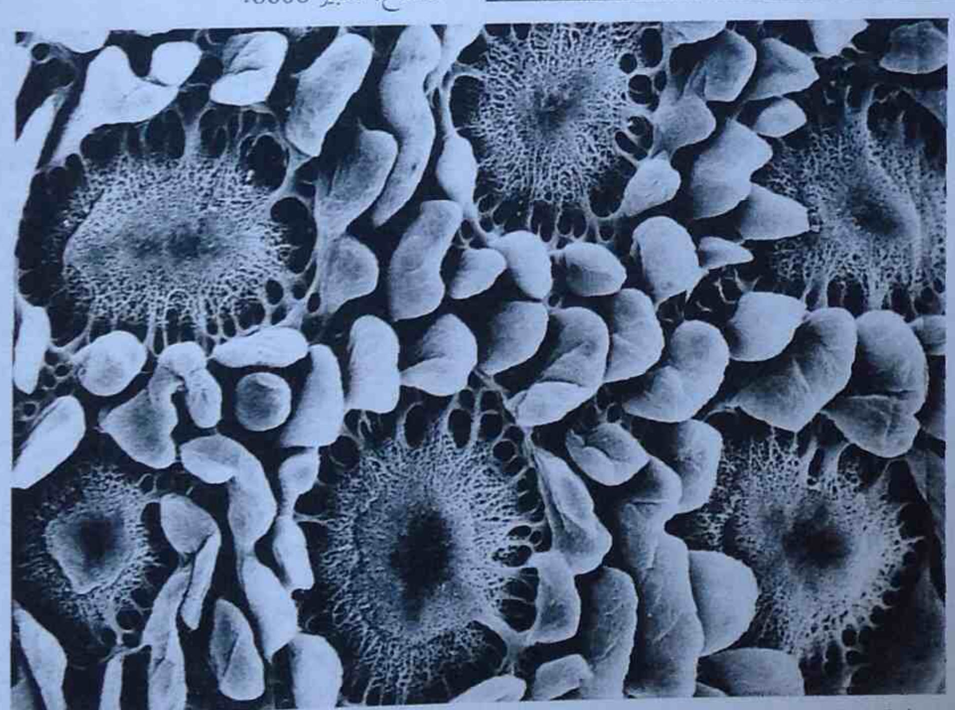
تتكون من نسيج ضام رخو يحتوي أوعية دموية ولمفاوية وألياف عصبية وعضلات ملساء. تدخل الصفيحة الخاصة لب الزغابات المعوية بما فيها الأوعية المجهرية واللمفاوية والأعصاب (الشكل 15-25 و15-33). تلعب الألياف العضلية الملساء داخل الزغابات دوراً هاماً في كونها مسؤولة عن الحركات الانتظامية للزغابات الهامة للامتصاص الفعال. ينتج أيضاً عن الطبقة العضلية المخاطية حركات موضعية في الزغابات والثنيات الدائرية.

تحتوي الطبقة تحت المخاطية في بداية الاثنـي عشر على مجموعات متفرقة من غدد متفرعة أنبوبية مخاطية تدعى غدد الاثنـي عشر أو **غدد برونر** Duodenal (or Brunner's) glands تفتح قنواتها الصغيرة بين الخبايا المعوية (الشكل 15-34). إن مفرزات الغدد ذات طبيعة قلوية مميزة (pH 8.1-9.3) تعمل على تعديل الكيموس الداخل إلى الاثنـي عشر وحماية الغشاء المخاطي وجعل المحتويات المعوية ذات درجة pH مثالية لعمل الأنزيمات البنكرياسية. تحتوي الصفيحة الخاصة والطبقة تحت المخاطية في اللفائفي على تجمعات من عقيدات لمفاوية تعرف **لطخات باير** Peyer patches والتـي تعد المكون الأساسي للنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية.

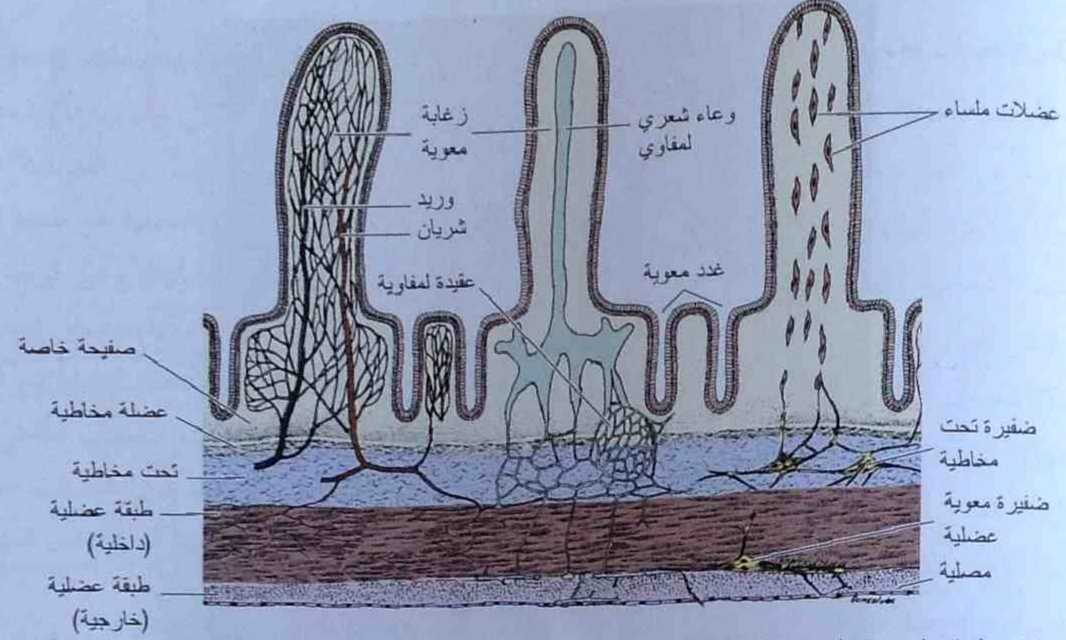
الطبقة العضلية متطورة في الأمعاء الدقيقة وتتكون من طبقة داخلية دائرية وطبقة خارجية طولانية ومغطاة بطبقة مصلية رقيقة مع ظهارة متوسطية (الشكل 15-25 و15-26 و15-35).



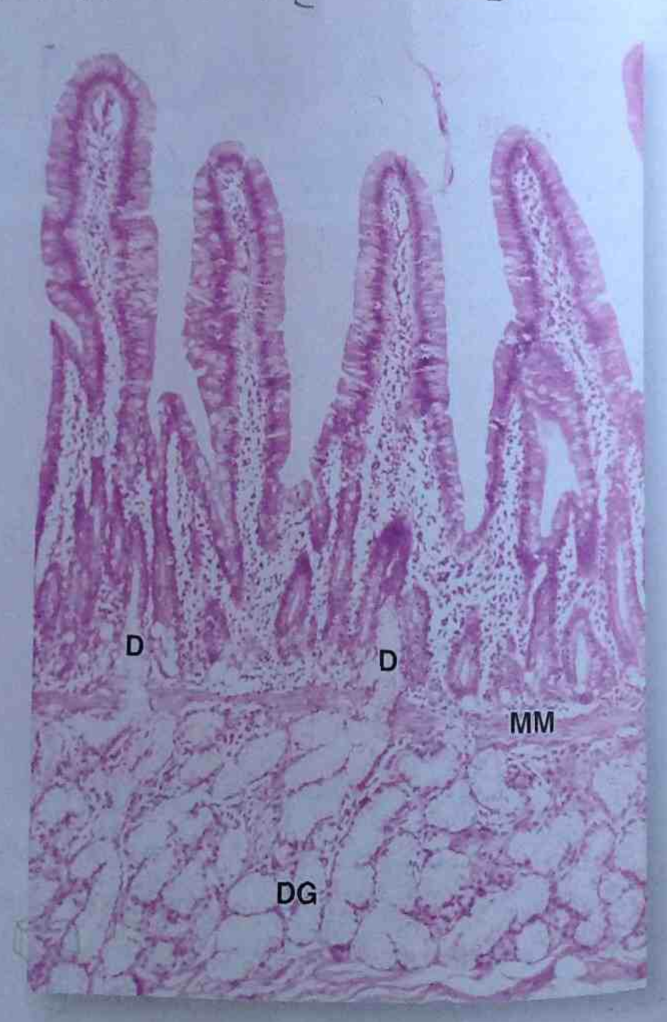
الشكل 15-31: خلية معوية صماوية. صور بالمجهر الالكتروني النافذ لخلية صماوية معوية من النمط المفتوح في ظهارة الاثني عشر تبين زغيبات في النهاية القمية على اتصال مع اللمعة. تحتوي الزغيبات على مكونات تتحسس المواد الغذائية وجهاز توصيل الإشارات مشابهة لبعض مكونات الخلايا الذوقية في براعم الذوق. يؤدي تنبيه نشاط هذه الخلايا بالمواد الغذائية إلى تحرير عوامل ببتيدية في الأغشية الجانبية القاعدية بما فيها ببتيدات الشبع التي تنتشر عبر السائل خارج الخلوي لتدخل الشعيرات الدموية (صماوي) أو ترتبط بمستقبلات في النهايات العصبية المجاورة أو في العضلات الملساء أو خلايا أخرى (نظير صماوي). تعمل الهرمونات المفرزة من خلايا الصماوية المعوية المختلفة بطرق متناسقة للتحكم بحركة الأمعاء وتنظيم إفراز الأنزيمات وحمض كلور الماء والصفراء والعناصر الأخرى المسؤولة عن الهضم وتنشيط الإحساس بالشبع في الدماغ. تكبير 6600.



الشكل 15-32: البنية الدقيقة للغشاء القاعدي في لويحات باير. يتميز اللفائفي بوجود مناطق متخصصة في الطبقة المخاطية تدعى لويحات باير وهي تشكل أجزاء مهمة من النسيج اللمفاوي المرفق (MALT) للمخاطية في جدار الأمعاء. توجد بين الزغابات في هذه المناطق تجمعات من خلايا M تتفحص انتقائياً محتويات لمعة الأمعاء وتنقل المستضدات إلى النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية. صورة بالمجهر الالكتروني الماسح بعد إزالة الخلايا الظهارية في لطخات باير تُظهر الغشاء القاعدي. يستمر ويتواصل الغشاء القاعدي فوق قاعدة الزغابات العريضة ولكن يشبه شكل المنخل فوق الجريبات اللمفاوية مما يسهل حركة الخلايا المناعية من وإلى الجيوب داخل الظهارية لخلايا M.

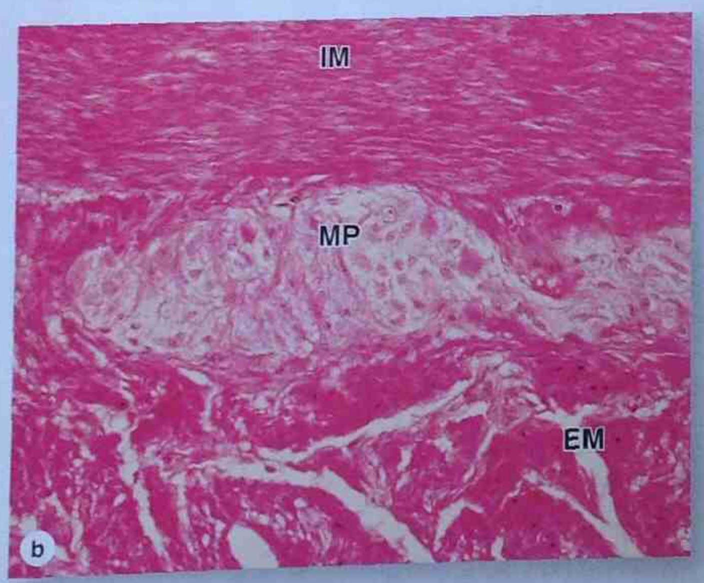


الشكل 15-33: **الجملة الوعائية الجهرية واللمفاوية والعضلات في الزغابات.** تحتوي الزغابات في الأمعاء الدقيقة جملة وعائية دموية (اليسار) وشعيرات لمفاوية تدعى الأوعية اللمفاوية المعوية (الوسط) وألياف عصبية وخلايا عضلية ملساء (اليمين).



الشكل 15-34: غدد برونر (غدد الاثنـي عشرية). تتركز غدد برونر بشكل أساسي في الجزء العلوي في الاثنـي عشر وهي كتل كبيرة من غدد مخاطية متفرعة مركبة (DG) لها العديد من الفصيصات و التـي تشغل الجزء الأكبر من الطبقة تحت المخاطية وتمتد أحياناً فوق العضلة المخاطية (MM) حتـى المخاطية . تمتد العديد من القنوات الإفراغية الصغيرة (d) للفصيصات في الصفيحة الخاصة لتصب في اللمعة بين خبايا الأمعاء الدقيقة (IC). يعمل المخاط القلوي المفرز من هذه الغدد على تعديل درجة pH المواد الداخلة إلى الاثنـي عشر بينما يعمل المخاط المفرز من الخلايا الكأسية التزليق وحماية بطانة الأمعاء الدقيقة. تكبير 100، ملون H&E.





الشكل 15-35: العضلية والضفيرة العضلية المعوية في الأمعاء الدقيقة. (**a**) مقطع عرضي لجدار الأمعاء الدقيقة يبين توجه طبقة العضلات الملساء الداخلية (IM) والخارجية (EM). في الطبقة الداخلية الخلايا العضلية الملساء دائرية التوضع بينما تكون في الطبقة الخارجية طولانية التوضع. تتكون المصلية (S) من نسيج ضام مغطى بظهارة متوسطية من خلايا مكعبة. تكبير 200، ملون PT. (**b**) يوجد بين طبقتـــي العضلات الملساء عصبونات شاحبة وخلايا أخرى في ضفيرة عصبية معوية (MP) واحدة. تكبير 100، ملون H&E. يوجد على طول القناة الهضمية عصبونات ذاتية من العقد العضلية المعوية وعقد عصبية أصغر في الطبقة تحت المخاطية تعمل على تعصيب جدار الأمعاء وتشكل العقد جهاز عصبـــي معوي ذاتـــي له دور هام في وظيفة الأمعاء ومسؤول عن العديد من المشاكل الهضمية. يُنظم النشاط الموضعي لهذه العصبونات عصبونات حسية وعصبونات مستقبلة تعصب النسيج العضلي وكلاهما يشكل التعصيب الداخلي للجهاز العصبـــي المعوي. يتضمن التعصب الخارجي لهذا الجهاز أليافاً عصبية نظيرة ودية كولينية تعمل على زيادة نشاط العضلات الملساء وألياف عصبية أدرينية تثبط النشاط العضلي.

الأوعية والأعصاب Vessels & Nerves

تخترق الأوعية الدموية المغذية للأمعاء والناقلة للمواد الممتصة الناتجة عن عملية الهضم الطبقة العضلية وتشكل ضفيرة كبيرة في الطبقة تحت المخاطية تمتد فروع منها إلى الطبقة العضلية المخاطية والصفيحة الخاصة ومن ثم إلى الزغابات. تتلقى كل زغابة وحسب حجمها فرع أو أكثر مشكلة شبكة شعيرات تحت الظهارة مباشرة. يوجد في قمة كل زغابة وريد أو أكثر ينشأ من الشعيرات لتسير بالاتجاه المعاكس إلى أن تصل إلى الضفيرة الوريدية في الطبقة تحت المخاطية. تبدأ الأوعية اللمفاوية في الأمعاء كأوعية مغلقة في لب الزغابات تدعى **أوعية لمفاوية معوية** Lacteals. على الرغم من كونها أكبر حجماً من الشعيرات الدموية فإنه يصعب مشاهدتها لقرب جدرانها من بعضها. تسير الأوعية اللمفاوية المعوية إلى الصفيحة الخاصة فوق الطبقة العضلية المخاطية حيث تشكل ضفيرة وبعدها تتابع مسيرها إلى الطبقة تحت المخاطية حيث تحيط بالعقيدات اللمفاوية. تتفاغر الأوعية اللمفاوية المعوية بشكل متكرر وتغادر الأمعاء مع الأوعية الدموية. تلعب هذه الأوعية دوراً هاماً في امتصاص الشحوم حيث يتم امتصاص **الكيلوميكرونات** من البروتينات الشحمية بشكل مفضل من قبل الأوعية اللمفاوية المعوية أكثر من الأوعية الدموية.

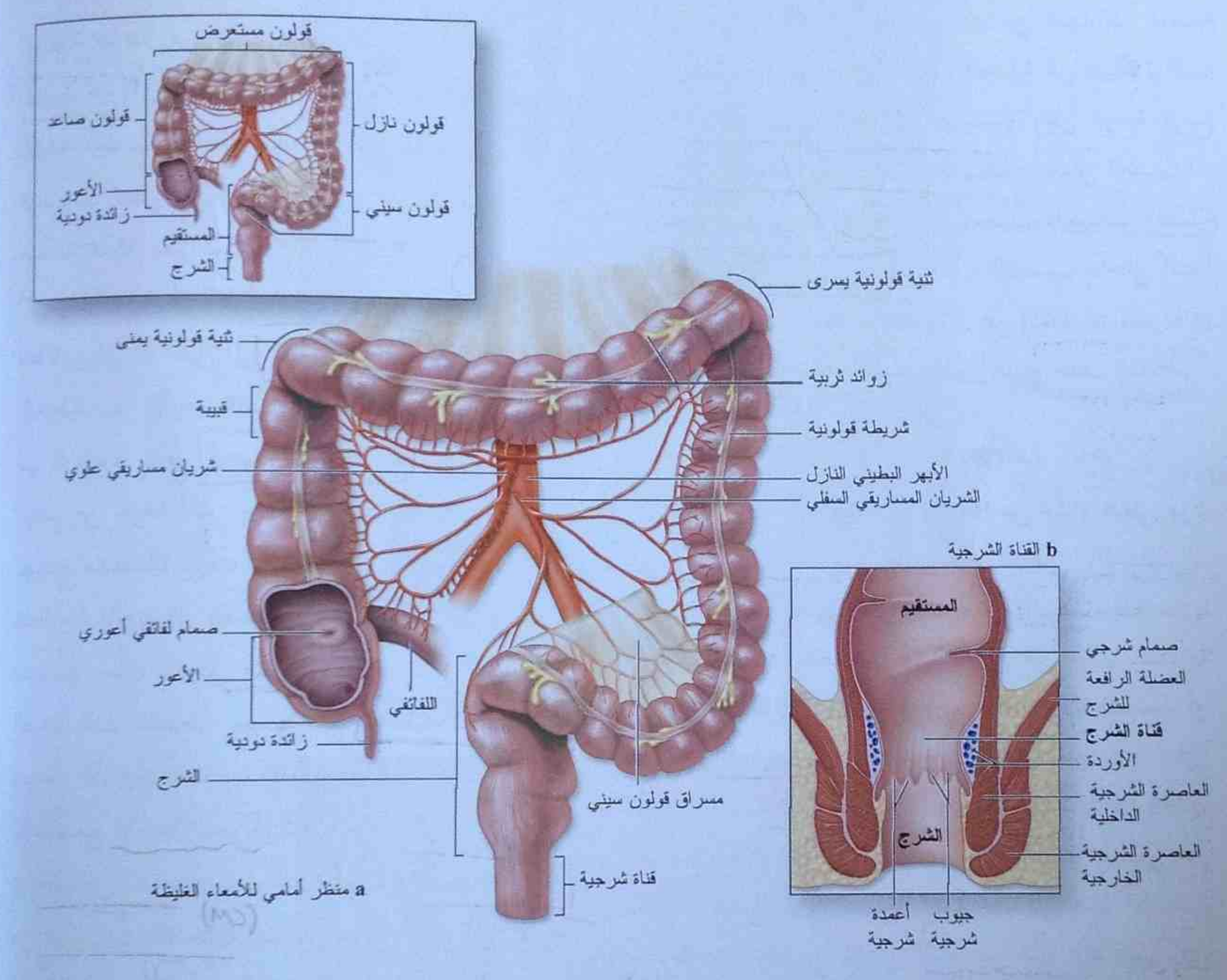
تلعب الحركات الإيقاعية للزغابات الناجمة عن تقلص العضلات الملساء التي تسير بشكل عمودي بين قمة الزغابات والعضلة المخاطية دوراً هاماً في الوظيفة المعوية (الشكل 15-33). تحدث هذه التقلصات العضلية بمعدل عدة ضربات في الدقيقة وتعمل على دفع اللمف إلى الأوعية اللمفاوية المساريقية.

تتعصب الأمعاء بمكونات داخلية وخارجية المنشأ، كلاهما يشكل الجهاز العصبي المعوي. يشمل التعصيب داخلي المنشأ مجموعات من العصبونات تشكل الضفيرة العصبية العضلية المعوية (ضفيرة أورباخ) Myenteric (Auerbach's) nerve plexus المتوضعة بين الطبقة العضلية الخارجية الطولانية والداخلية الدائرية وأيضاً الضفيرة تحت المخاطية (ضفيرة مايسنر) Submucosal (Meissner's) plexus. يحتوي الجهاز العصبي المعوي على بعض من عصبونات حسية تتلقى المعلومات من النهايات العصبية قرب الطبقة الظهارية وفي الطبقة العضلية عن طبيعة تركيب المحتوى المعوي (مستقبلات كيميائية) وعن درجة توسع جدران الأمعاء (مستقبلات ميكانيكية). تتمثل العصبونات الأخرى بعصبونات فاعلة تقوم بتعصيب الطبقات العضلية والخلايا المفرزة للهرمونات. يحدث التعصيب داخلي المنشأ المكون من هذه الضفائر والمسؤول عن التقلصات المعوية في غياب كامل للتعصب خارجي المنشأ الذي يخفف النشاط.

الأمعاء الغليظة Large Intestine

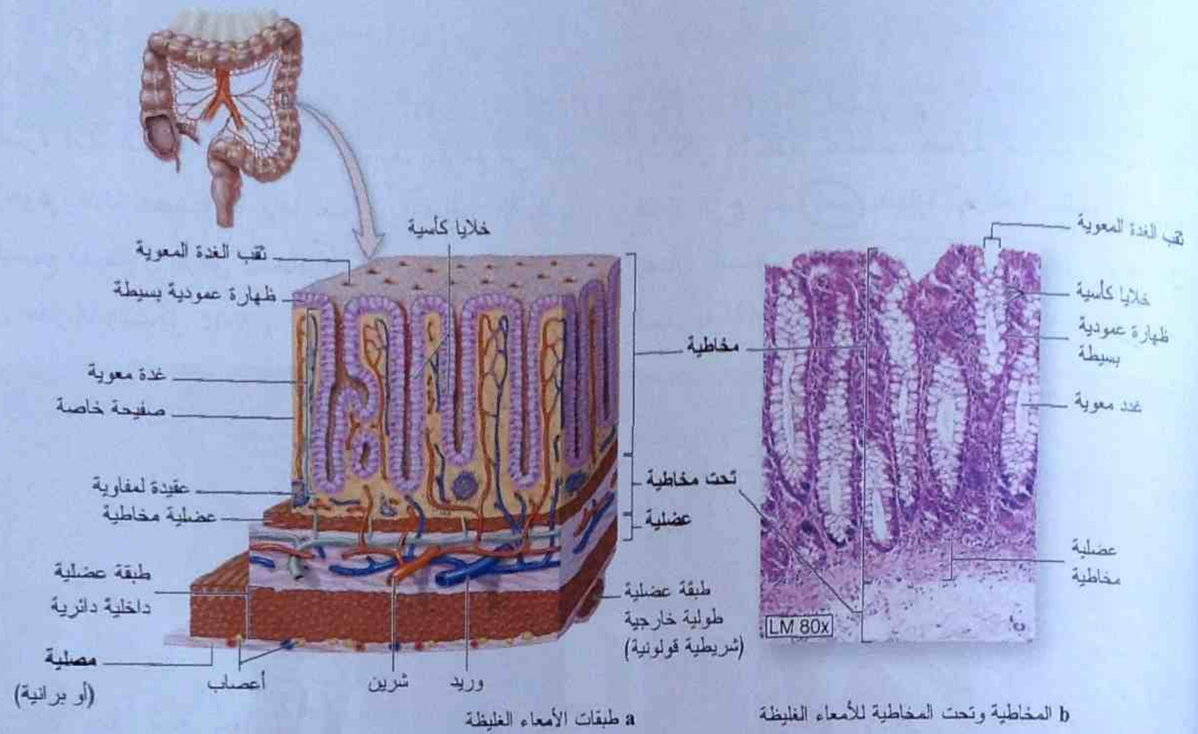
تتألف الأمعاء الغليظة أو Bowel من غشاء مخاطي دون زغابات ولا طيات إلا في الجزء القاصي (المستقيمي). تحتوي الأمعاء الغليظة على غدد معوية أنبوبية مبطنة بخلايا كأسية وخلايا امتصاصية وعدد قليل من خلايا صماوية معوية (الشكل 15-37 و15-38). **الخلايا الامتصاصية أو الخلايا القولونية** absorptive cells or Colonocytes خلايا أسطوانية ذات زغيبات قصيرة غير منتظمة (الشكل 15-d38). تتوضع الخلايا الجذعية في الظهارة في الثلث السفلي من الغدد. تعد الأمعاء الغليظة ملائمة جداً للوظائف الأساسية المنوطة بها والتي تشمل: امتصاص الماء وتشكيل كتل برازية من مواد غير مهضومة وإنتاج مخاط يعمل مزلق للسطح المعوي.

تكثر في الصفيحة الخاصة خلايا لمفاوية وعقيدات لمفاوية غالباً ما تمتد إلى الطبقة تحت المخاطية (الشكل 15-37). تعزى الغزارة بالنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية MALT لكثرة التجمعات الجرثومية في الأمعاء الغليظة. تتكون الطبقة العضلية من طبقتين خارجية طولانية وداخلية دائرية ولكن تختلف عن نظيرتها في الأمعاء الدقيقة حيث تتجمع الألياف في الطبقة العضلية على شكل ثلاثة أشرطة سميكة طويلة تدعى **الأشرطة القولونية (شرائط قولونية)** Taeniae coli (الشكل 15-37). تغطى الأجزاء القولونية داخل الصفاق بطبقة مصلية تتميز بوجود نتوءات متدلية صغيرة مكونة من نسيج شحمي.

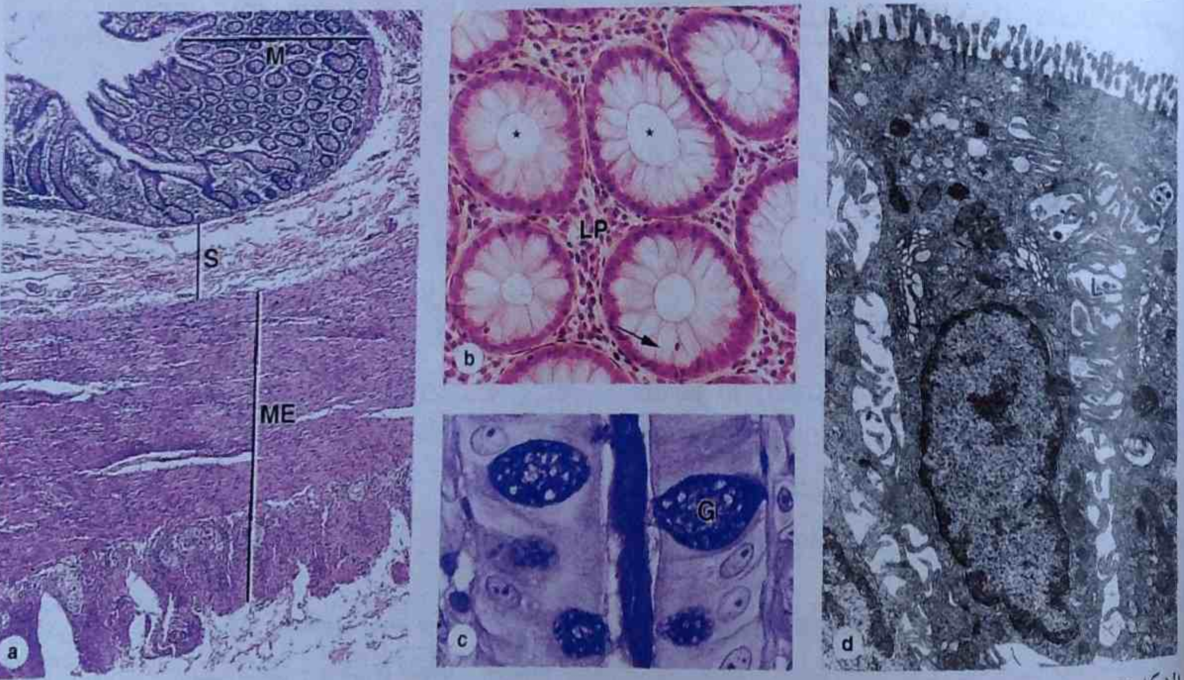


الشكل 15-36: الأمعاء الغليظة (القولون). كما يشاهد في الأعلى فإن الأمعاء الغليظة تتألف من الأعور والجزء الصاعد والمستعرض والنازل والسجمي (السينـــي) من القولون والمستقيم. (**a**) منظر أمامي للأمعاء الغليظة مع النهاية الدانية المكشوفة تظهر للدسام اللفائفي الأعوري وارتباطه مع اللفائفي وكيس أعوري يدعى الأعور وامتداده المسمى بالزائدة. تحوي الطبقة المخاطية على ثنيات ضحلة دون زغابات. تحتوي الطبقة العضلية على طبقتين الخارجية منها طولانية مكونة من ثلاث حزم من ألياف عضلية ملساء مميزة تدعى الأشرطة (شرائط) القولونية (ربطات القولون) تتوضع الأشرطة في جدار القولون على شكل سلسلة من الأكياس تدعى الثنيات. تتواصل الطبقة المصلية في القولون مع مثيلاتها في المساريقا الداعمة وتظهر كسلسلة من كتل معلقة من نسيج شحمي تدعى ملحقات أو توابع الثرب.

(**b**) يوجد في النهاية القاصية للمستقيم القناة الشرجية التـــي يكثر في طبقتها المخاطية وتحت المخاطية أوعية دموية مع جيوب وريدية، وتشكل سلسلة طولانية من طيات فيها جيوب شرجية متداخلة. تطرح المواد البرازية المتراكمة في المستقيم بوساطة التقلص العضلي بما فيها التأثير اللاإرادي للعضلات الملساء في العاصرة الشرجية الداخلية والتأثير الإرادي للعضلات الهيكلية في العاصرة الشرجية الخارجية.



الشكل 15-37: **جدران الأمعاء الغليظة.** (**a**) رسم تخطيطي يبين جدار الأمعاء الغليظة المكون من أربع طبقات نموذجية (**b**) يوجد في المخاطية غدد معوية نبيبية تمتد عميقاً إلى الطبقة العضلية المخاطية والصفيحة الخاصة الغنية بنسيج لمفاوي مرافق للمخاطية. تكثر في المخاطية أوعية دموية. تتكون العضلية من طبقة داخلية دائرية وخارجية طولانية توجد على شكل ثلاث حزم عضلية بينها مسافات متساوية الأبعاد هي الأشرطة القولونية. تكبير 80، ملون H&E.



الشكل 15-38: مخاطية الأمعاء الغليظة. (**a**) مقطع عرضي في القولون يظهر طبقة عضلية خارجية (ME) تحتوي على شرائط قولونية مقطوعة بشكل عرضي في الجزء السفلي من الشكل. تمتلئ الطبقة تحت المخاطية (SM) والمخاطية (M) بغدد معوية أنبوبية بعضها مقطوع بشكل طولي بينما معظمها مقطوعة بشكل عرضي. تكبير 14، ملون H&E. (**b**) مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة أسطوانية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية (نجمة) منغمسة في الصفيحة الخاصة (LP) فيها العديد من الخلايا اللمفاوية الحرة كما يمكن مشاهدة خلايا لمفاوية تخترق الظهارة (أسهم). تكبير 200، ملون H&E. (**c**) مقطع طولي في غدة معوية واحدة ملونة بملون خاص للبروتينات السكرية يُظهر مخاط في اللمعة ونوعين أساسين من الخلايا هما الخلايا الكأسية (G) وخلايا أسطوانية أخرى متخصصة بامتصاص الماء، تكبير 400، ملون PAS (**d**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخلايا امتصاصية (خلايا قولونية) تبين وجود زغيبات قصيرة في نهاياتها القمية وأجهزة غولجي واضحة فوق النوى وفراغات بين خلوية متسعة فيها وريقات متشابكة لغشاء الخلية (L) وهي إشارة أو علامة على امتصاص فاعل للماء. يتم امتصاص الماء بشكل منفعل يتبعه نقل فاعل للصوديوم من الأسطح القاعدية الجانبية للخلايا الظهارية. تكبير 3900.

توجد بالقرب من بداية الأمعاء الغليظة وهي بروز من الأعور. يتميز بلمعة صغيرة وغير منتظمة وغدد أنبوبية قصيرة قليلة الكثافة دون شرائط قولونية. بالرغم من عدم وجود وظيفة هضمية لها فإنها تعتبر من العناصر الأساسية للنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية لكثرة الجريبات اللمفاوية في جدرانها (الشكل 15-39).



الشكل 15-39: الزائدة. انغماد أعمى من الأعور له لمعة صغيرة جداً وقليل من الغدد في مخاطيته ولا شرائط قولونية. تمتلئ الصفيحة الخاصة والطبقة تحت المخاطية بخلايا لمفاوية وجريبات لمفاوية مما يجعل الزائدة جزءاً أساسياً من النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية. تكبير 40، ملون H&E.

التطبيق الطبي

نظراً لكون الزائدة كيس مغلق ومحتوياتها نسبياً ساكنة، لذا من السهولة حدوث التهاب فيها يدعى التهاب الزائدة Appendicitis. بما أن لمعة الزائدة صغيرة وجدرانها رقيقة ينتج عن الالتهاب ونمو الجريبات اللمفاوية انتفاخ (تورم) قد يؤدي إلى انفجار الزائدة. يعتبر التهاب الزائدة الشديد حالة إسعافية خطرة لأن انفجار الزائدة قد يؤدي إلى عدوى إنتانية في التجويف الصفاقي.

في المنطقة الشرجية يشكل الغشاء المخاطي سلسلة من الطيات الطويلة تدعى **الأعمدة الشرجية** Anal columns (الشكل 15-36). تُستبدل الظهارة المخاطية المعوية فوق فتحة شرج بـ 2سم بظهارة حرشفية مطبقة في نقطة اتصال المستقيم بالشرج (الشكل 15-40). يوجد في الصفيحة الخاصة في هذه المنطقة ضفيرة وريدية كبيرة وعند توسعها بشكل مفرط تشكل دوالي ينجم عنها حدوث **بواسير شرجية** Hemorrhoids.



الشكل 15-40: الطبقة المخاطية في نقطة الاتصال المستقيمي الشرجي. يحدث تغير مفاجئ للظهارة الأسطوانية البسيطة والغدد النبيبية المبطنة للمستقيم (على اليسار) إلى ظهارة مطبقة حرشفية في القناة الشرجية (على اليمين) كما هو مبين في هذا المقطع الطولي. يحتوي النسيج الضام في الصفيحة الخاصة على العديد من الخلايا اللمفاوية الحرة.

التطبيق الطبي

تنشأ نحو 90-95% من الأورام الخبيثة في الجهاز الهضمي من خلايا ظهارية معدية أو معوية. تنشأ معظم الأورام الخبيثة في القولون من الخلايا الظهارية الغدية ***(سرطانات** غدية Adenocarcinomas) وتعتبر ثاني أكثر مسبب للموت في أمريكا.*

16 الأعضاء الملحقة بالجهاز الهضمي
Organs Associated with the Digestive Tract

تشمل الأعضاء الملحقة بالقناة الهضمية الغدد اللعابية والبنكرياس والكبد والحويصل المراري. تعمل مفرزات هذه الأعضاء على تسهيل نقل وهضم الطعام في القناة المعدية والمعوية. تتمثل وظيفة اللعاب الأساسية المفرز من الغدد اللعابية بترطيب وتزليق مخاطية الفم والطعام المتناول وبدء هضم السكريات والشحوم بأنزيم الأميلاز والليباز. تقوم الغدد اللعابية بإفراز مواد قاتلة للجراثيم كالغلوبولينات IgA وليزوزيم ولاكتوفيرين.

يفرز البنكرياس أنزيمات هاضمة تعمل في الأمعاء الدقيقة وهرمونات لاستقلاب المواد الغذائية الممتصة وإفراز الصفراء وهو سائل مهم "لهضم الشحوم". يلعب الكبد دوراً كبيراً في استقلاب السكريات والشحوم والبروتينات ويثبط أيضاً نشاط واستقلاب العديد من المواد السامة والأدوية وتصنيع أغلب بروتينات بلازما الدم والعوامل الضرورية لتجلط الدم. يتمثل دور الحويصل المراري بامتصاص الماء من الصفراء وتخزينها بشكل (مركز).

الغدد اللعابية Salivary Glands

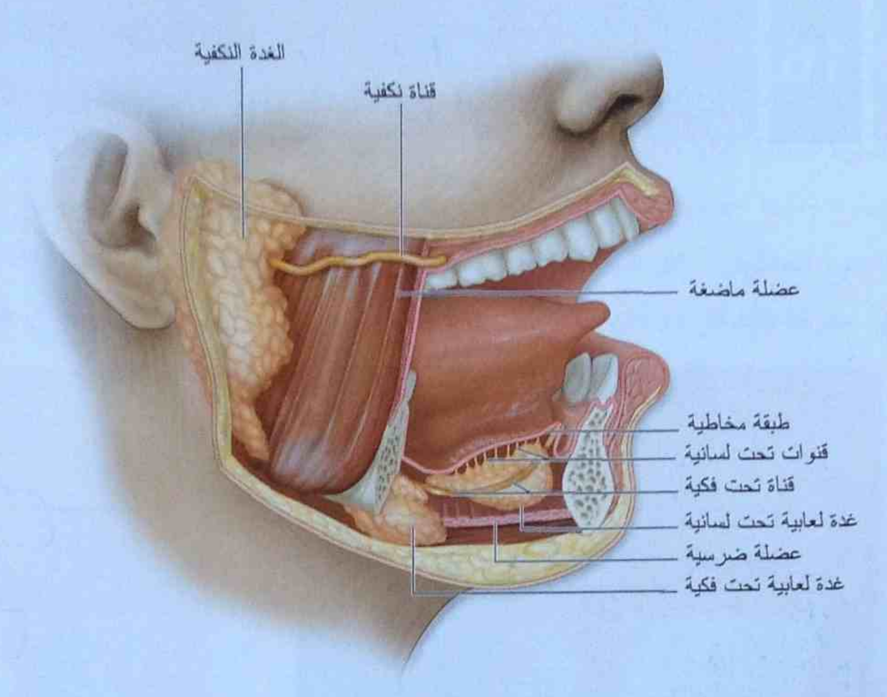
غدد خارجية الإفراز في الفم، تقوم بإنتاج اللعاب الذي يملك وظيفة مزلقة وهاضمة وواقية. تتراوح درجة (6.9-6.5) pH له أهمية وظيفية وقائية ويلعب دوراً هاماً في التبريد التبخيري Evaporative cooling في العديد من الأنواع غير البشرية.

يوجد ثلاثة أزواج كبيرة من الغدد اللعابية وهي **الغدة النكفية** Parotid gland **وتحت الفكية** sub-mandibular **وتحت اللسانية** Sublingual (الشكل 16-1)، إضافة إلى الغدد اللعابية الصغيرة المنتشرة في الطبقة المخاطية وتحت المخاطية في أرجاء التجويف الفموي والتي تفرز نحو (10%) من الحجم الكلي للعاب.

التطبيق الطبي

يؤدي انخفاض وظيفة الغدد اللعابية الكبيرة نتيجة أمراض أو معالجة إشعاعية إلى نخر الأسنان وضمور مخاطية التجويف الفموي وصعوبات في التكلم.

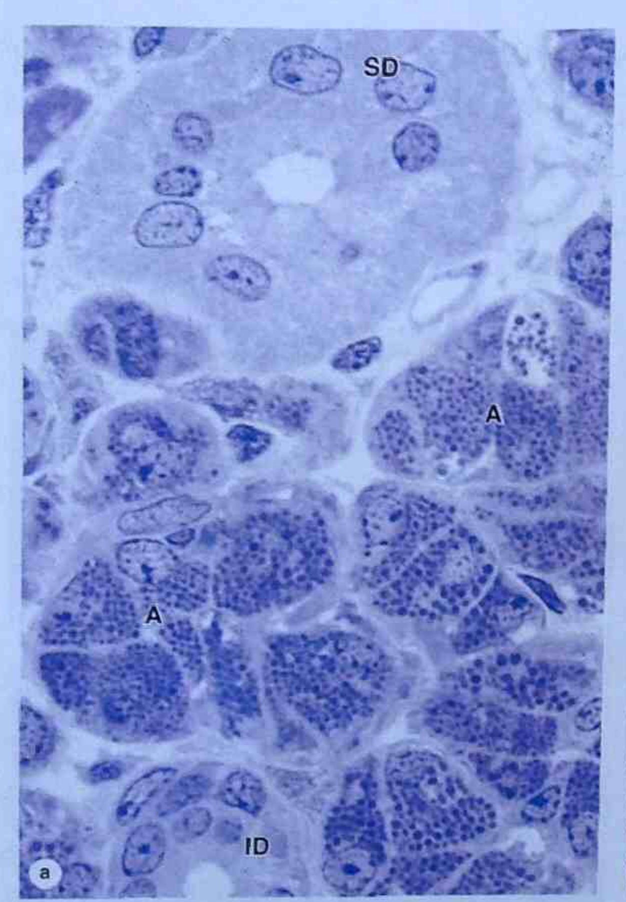
تحيط محفظة من نسيج ضام بكل غدة لعابية كبيرة. يتكون متن كل غدة لعابية كبيرة من وحدات إفرازية انتهائية وجهاز قنوي متفرع يتوضع في فصيصات مفصولة عن بعضها بعضاً بحواجز من نسيج ضام ناشئة من المحفظة. تنتج الغدد اللعابية إفرازات مصلية أو مصلية مخاطية أو مخاطية وذلك حسب محتوياتها من (البروتينات السكرية المخاطية). اللعاب المفرز من الغدة النكفية ذو طبيعة مصلية ومائية أما المفرز من الغدد تحت الفكية وتحت اللسانية فهو ذو طبيعة مصلية مخاطية، وأغلبه مخاطي من الغدد الصغيرة.



الشكل 16-1: الغدد اللعابية الرئيسة. يتم إفراز نحو 90% من اللعاب من ثلاثة أزواج جانبية من الغدد اللعابية وهي الغدد النكفية وتحت الفكية وتحت اللسانية. يبين الشكل توضع وحجم هذه الغدد بشكل تخطيطي. تنتج هذه الغدد بالإضافة إلى الغدد اللعابية المجهرية (الصغيرة) في مخاطية التجويف الفموي 0.75 إلى 1.5 ليتر من اللعاب يومياً.

خلايا ظهارية عضلية
قنيات إفرازية بين خلوية
خلايا ظهارية عضلية
عنبة مصلية
قناة مقحمة
عنبة مصلية هلالية
قنوات مقحمة
عوارض انتهائية
صفائح قاعدية
قنوات مخططة
(نبيب مخاطي)

الشكل 16-2: المكونات الظهارية لفصيص في الغدة تحت الفك. تتكون الأجزاء الإفرازية من خلايا هرمية مصلية (أزرق باهت) وخلايا مخاطية (بنـي باهت). الخلايا المصلية هي خلايا مفرزة للبروتين نموذجية تتميز بنواة دائرية وشبكة خشنة متراكمة في الثلث القاعدي ونهاياتها القمية مملوءة بحبيبات إفرازية غنية بالبروتين. إن النوى في الخلايا المخاطية مسطحة فيها كروماتين كثيف تتوضع بالقرب من قواعد الخلايا. تبطن القنوات المقحمة (العنبية) القصيرة بظهارة مكعبة والقنوات المخططة بخلايا أسطوانية لها صفات الخلايا الناقلة للشوارد تحتوي أغشيتها القاعدية على انخماصات فيها تجمعات متقدرية. تظهر هنا الخلايا الظهارية العضلية في العنبات المصلية.





الشكل 16-3: الغدة النكفية. تتكون الغدة النكفية الكبيرة بشكل كامل من عنبات مصلية من خلايا تفرز الأميلاز وبروتينات أخرى يتم تخزينها في حبيات إفرازية. (**a**) صورة مجهرية لغدة نكفية تحتوي عنبات مصلية متراصة بكثافة مع أقنيتها (A)، تبدو الحبيبات الإفرازية في الخلايا المصلية واضحة في المقاطع البلاستيكية وكذلك القنوات المقحمة (العنبية) (ID) والقنوات المخططة (SD) المقطوعة بشكل عرضي، تكبير 400، صبغة PT. (**b**) تبدو تخطيطات القنوات المخططة (SD) واضحة في هذا الشكل إضافة إلى الحواجز الضامة (CT) والعديد من العنبات المصلية (A). يحتوي النسيج الضام غالباً على خلايا دهنية. تكبير 200.

ينتهي اللعاب المفرز من الوحدات الإفرازية في الجهاز القنوي الذي تقوم خلاياه بتعديل محتويات اللعاب من خلال زيادة Na^+ وإعادة امتصاص Cl^- وإضافة عوامل النمو وأنزيمات هاضمة معينة.

يوجد نوعان أساسيان من الخلايا التي تنتظم في وحدات منفصلة. **الخلايا المصلية** Serous cells: خلايا قطبية مفرزة للبروتينات شكلها هرمي لها قاعدة واسعة تستند على صفيحة قاعدية وسطح قمي ضيق مقابل اللمعة (الشكل 16-2 و16-3). تتحد الخلايا الإفرازية مع بعضها بوساطة ارتباطات بين خلوية معقدة وعادة ما تشكل كتلة كروية من الخلايا لها لمعة صغيرة في المركز تدعى **العنبة** Acinus (الشكل 16-2). تشبه العنبات وأجهزتها القنوية حبات العنب المتصلة بساق. تفرز الخلايا العنبية المصلية كميات كبيرة من الأنزيمات الهاضمة والبروتينات الأخرى.

الخلايا المخاطية Mucous cells هي خلايا مكعبة إلى أسطوانية فيها نوى بيضاوية مضغوطة باتجاه قاعدة الخلايا. تبدي الخلايا صفات الخلايا المفرزة للمخاط (الشكل 16-3 و16-14) إذ تحتوي على بروتينات سكرية موسينية محبة للماء تكسب اللعاب وظيفته الترطيبية والتزليقة. تنتظم معظم الخلايا المخاطية **كنيبيات** Tubules وتنتج غالباً الميوسين (المخاط).

تم شرح **الخلايا العضلية الظهارية** Myoepithelial cells في الفصل الرابع، توجد داخل الصفيحة القاعدية للوحدات الإفرازية و(بدرجة أقل) في بداية الجهاز القنوي (الشكل 16-2). إن الخلايا العضلية الظهارية المحيطة بالجزء الإفرازي متطورة جداً ومتفرعة (تدعى أحياناً الخلايا الشبيهة بالسلة

أو السلية Basket cell) بينما تكون الخلايا العضلية الظهارية المرافقة لبداية القنوات مغزلية وموازية للمحور الطولي للقناة. تمنع هذه الخلايا تمدد أو توسع الوحدات الإفرازية الانتهائية عند امتلائها باللعاب ويسرع تقلصها إفراز المنتج.



الشكل 16-4: البنية الدقيقة للخلايا المصلية والمخاطية. صورة مجهرية لعنبات مختلطة في الغدة تحت الفكية تُظهر خلايا مصلية ومخاطية، تحتوي الخلايا المخاطية (المنطقة العلوية) على حبيبات كبيرة محبة للماء مشابهة لتلك الحبيبات في الخلايا الكأسية بينما تحتوي الخلايا المصلية (المنطقة السفلية) على حبيبات كثيفة صغيرة تتلون بشدة بمعظم الملونات. تكبير 2500.

تفرغ الوحدات الإفرازية الانتهائية في **الجهاز القنوي داخل الفصيص** Intralobular duct system مفرزاتها في **قنوات مقحمة (قنوات عنبية)** Intercalated ducts مبطنة بظهارة مكعبة وتتحد العديد من هذه القنوات الصغيرة لتشكل **قنوات مخططة** Striated ducts (الشكل 16-2). تظهر الخلايا الأسطوانية في القنوات المخططة غالباً تخطيطات شعاعية تمتد من قواعد الخلايا إلى مستوى النوى. بالمجهر الالكترونـــي تبدو التخطيطات مكونة من طيات الغشاء الهيولي القاعدي (الشكل 16-5). تصطف العديد من المتقدرات موازية لطيات الأغشية التـــي تحتوي على نواقل شاردية. تعمل طيات الغشاء القاعدي على زيادة مساحة سطح الخلية وتسهل امتصاص الشوارد، ولها صفات الخلايا الناقلة للشوارد.

في الغدد اللعابية الكبيرة يحتوي النسيج الضام على العديد من الخلايا البلازمية والخلايا اللمفاوية. تفرز الخلايا البلازمية الغلولوبين المناعي **IgA** الذي يشكل معقداً مع مكون إفرازي مصنع في الخلايا الظهارية في العنبات المصلية والقنوات بين الفصيصية. يتحرر المعقد الإفرازي الغنـــي بالـــ IgA إلى اللعاب وهو مقاوم للهضم الأنزيمي ويشكل آلية دفاع مناعية ضد العضيات الممرضة في تجويف الفم.

تتحد القنوات المخططة في كل فصيص في قنوات تتوضع في حواجز النسيج الضام الذي يفصل الفصيصات وتشكل **قنوات بين فصيصية** أو **قنوات إطراحية** Interlobular or excretory ducts. تبطن هذه القنوات في بدايتها بظهارة مطبقة كاذبة أو ظهارة مطبقة مكعبة بينما تبطن الأجزاء البعيدة بظهارة أسطوانية مطبقة تحتوي على بعض الخلايا المفرزة للمخاط. تفرغ القناة الرئيسة لكل غدة لعابية كبيرة محتوياتها في التجويف الفموي وتبطن بظهارة حرشفية مطبقة غير قرنية.

تدخل الأوعية الدموية والألياف العصبية إلى الغدد اللعابية الكبيرة في منطقة السرة وتتفرع تدريجياً في الفصيصات. تحاط المكونات القنوية والوحدات الإفرازية بضفيرة غنية بالأعصاب والأوعية الدموية. الشعيرات المحيطة بالوحدات الإفرازية تلعب دوراً هاماً في إفراز اللعاب لكونها تُعصب بجهاز عصبـــي ذاتـــي. يؤدي التنبيه نظير الودي عن طريق الشم أو تذوق طعام إلى كثرة المحتوى المائي للإفرازات وقلة المحتويات العضوية بينما يؤدي التنبيه الودي إلى تثبيط مثل هذه الإفرازات وينتج عنه جفاف شديد في الفم والذي غالباً ما يترافق مع حالات الخوف.

تتضمن الصفات النوعية لكل من الغدد اللعابية الكبيرة ما يلي:

- **الغدد النكفية** Parotid gland تتوضع في كلا الخدين قرب الأذن وهي غدد عنبية متفرعة تتكون أجزاؤها المفرزة من خلايا مصلية تحيط بلمعات صغيرة جداً

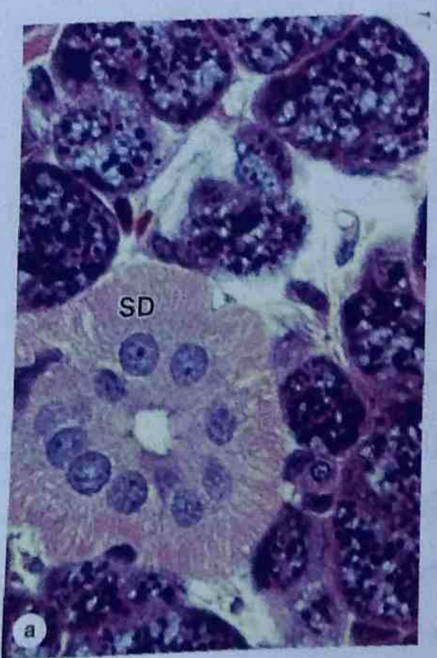
(الشكل 16-3). تحتوي الخلايا المصلية على حبيبات إفرازية غنية **بأنزيم ألفا الأميلاز** α-Amylase **وبروتينات غنية بالبرولين** Proline-rich proteins. يؤدي نشاط أنزيم الأميلاز إلى حلمهة معظم السكريات المتناولة مع الغذاء التـــي تبدأ في الفم. تغزر **البروتينات الغنية بالبرولين** باللعاب المفرز من الغدة النكفية وتمتلك هذه البروتينات خواص قاتلة للميكروبات ورابطة للكالسيوم لذا فهي تساهم في المحافظة على سطح الميناء.

- **الغدة تحت الفكية** هي غدة أنبوبية عنبية متفرعة يحتوي جزؤها المفرز على خلايا مخاطية ومصلية (الشكل 16-4 و16-6)، تعتبر الخلايا المصلية الجزء الرئيس المكون لهذه الغدة ويمكن تمييزها بسهولة عن الخلايا المخاطية من خلال نواها الدائرية وهيولاها الأساسية التلون. تتكون الوحدات الإفرازية لهذه الغدد في الإنسان من 90% عنبات مصلية و10% عنبات مخاطية نبيبية مع عنبات مصلية نصف هلالية (الشكل 16-a6). تعمل انطواءات الغشاء الجانبـــي والقاعدي في الخلايا المصلية على زيادة مساحة السطح الناقل للشوارد لتسهل عبور الشوارد والماء. تفرز الخلايا المصلية في الغدد تحت الفكية إضافة إلى أنزيم ألفا الأميلاز والبروتينات الغنية بالبرولين أنزيمات أخرى تتضمن **الليزوزيم** الذي يحلمه جدران العديد من أنواع الجراثيم.
- تشبه **الغدة تحت اللسانية** Sublingual gland الغدة تحت الفك فهي نبيبية عنبية متفرعة تتشكل من خلايا مخاطية ومصلية والخلايا المخاطية هي الغالبة والخلايا المصلية موجودة على شكل هلالي حول نبيبات الخلايا المخاطية. يعتبر المخاط المنتج الإفرازي الأساسي بينما تفرز الهلالية المصلية أنزيم الأميلاز والليزوزيم.

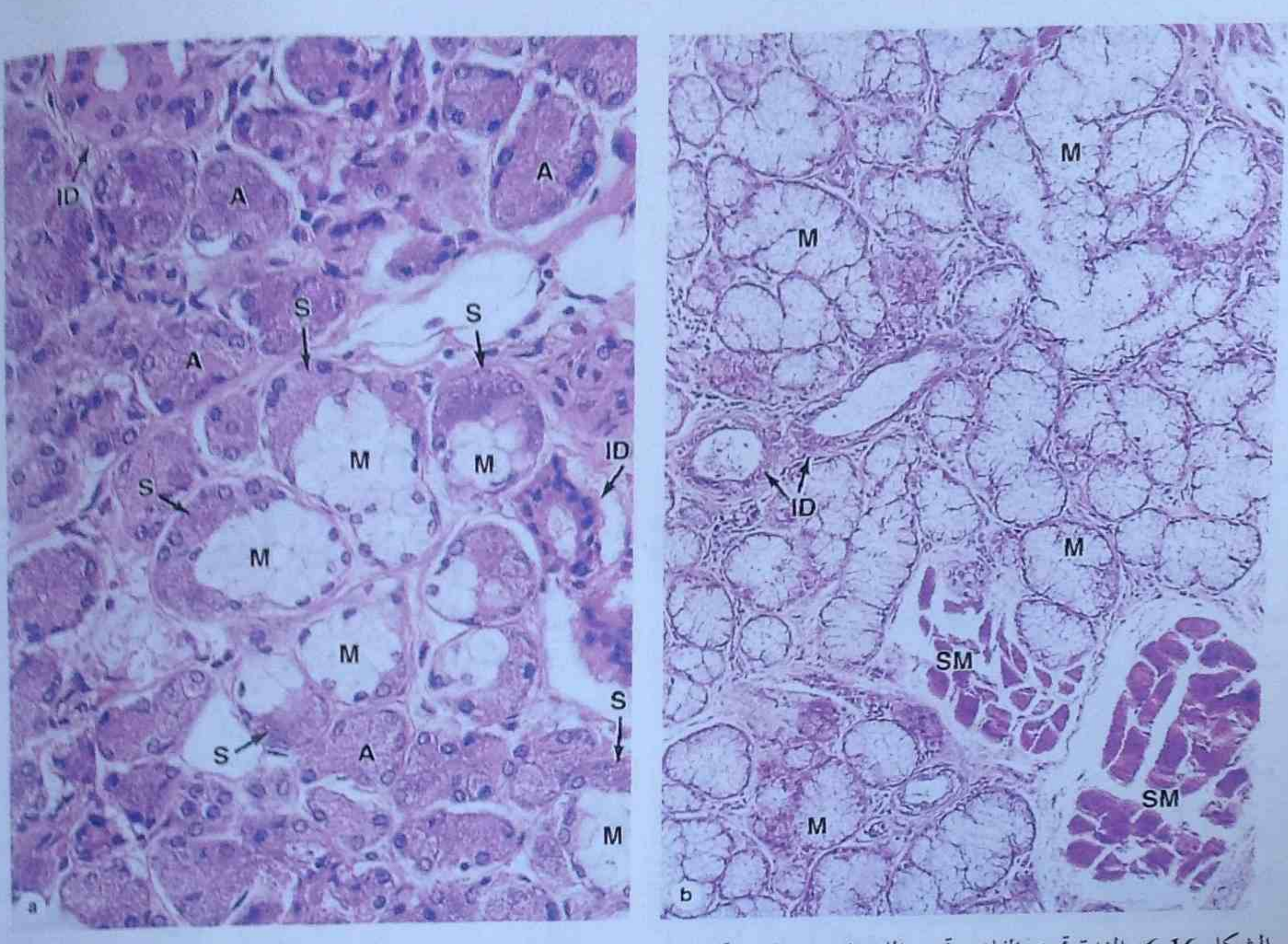
الغدد اللعابية الصغيرة Minor Salivary gland هي صغيرة دون محفظة وتنتشر في الغلالة المخاطية وتحت المخاطية لها قنوات قصيرة تفضي إلى التجويف الفموي. عادة ما تكون مخاطية ماعدا الغدد الموجود في قاعدة الحليمات الكأسية (غدد فون إنبر) خلف اللسان فهي مصلية (الفصل 15). تكثر الخلايا البلازمية المفرزة لـــ IgA في الغدد اللعابية الصغيرة.







الشكل 16-5: القنوات المخططة. (a) صورة مجهرية لقناة مخططة (SD) تُظهر تخطيطات وردية اللون شاحبة في النصف القاعدي من الخلية الأسطوانية. تعزى التخطيطات لتوضع المتقدرات في طيات غشاء الخلية الجانبـــي. تكبير 200، صبغة (H&E). (b) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح تبين نهايات قمية لخلايا متحدة مع بعضها قرب لمعة صغيرة (L) وطيات متشابكة لغشاء الخلية تبدو منطورة في النهاية القاعدية. تكبير 4000. (c) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح لقواعد (B) العديد من الخلايا بعد إزالة الصفيحة القاعدية تبين التشابك الشديد للطيات الغشائية بين الخلايا المتجاورة. تقوم المتقدرات المتوضعة بين الطيات بتأمين الطاقة لمضخات الشوارد الغشائية لامتصاص الشوارد من اللعاب بشكل سريع وفعال. تكبير 4000.



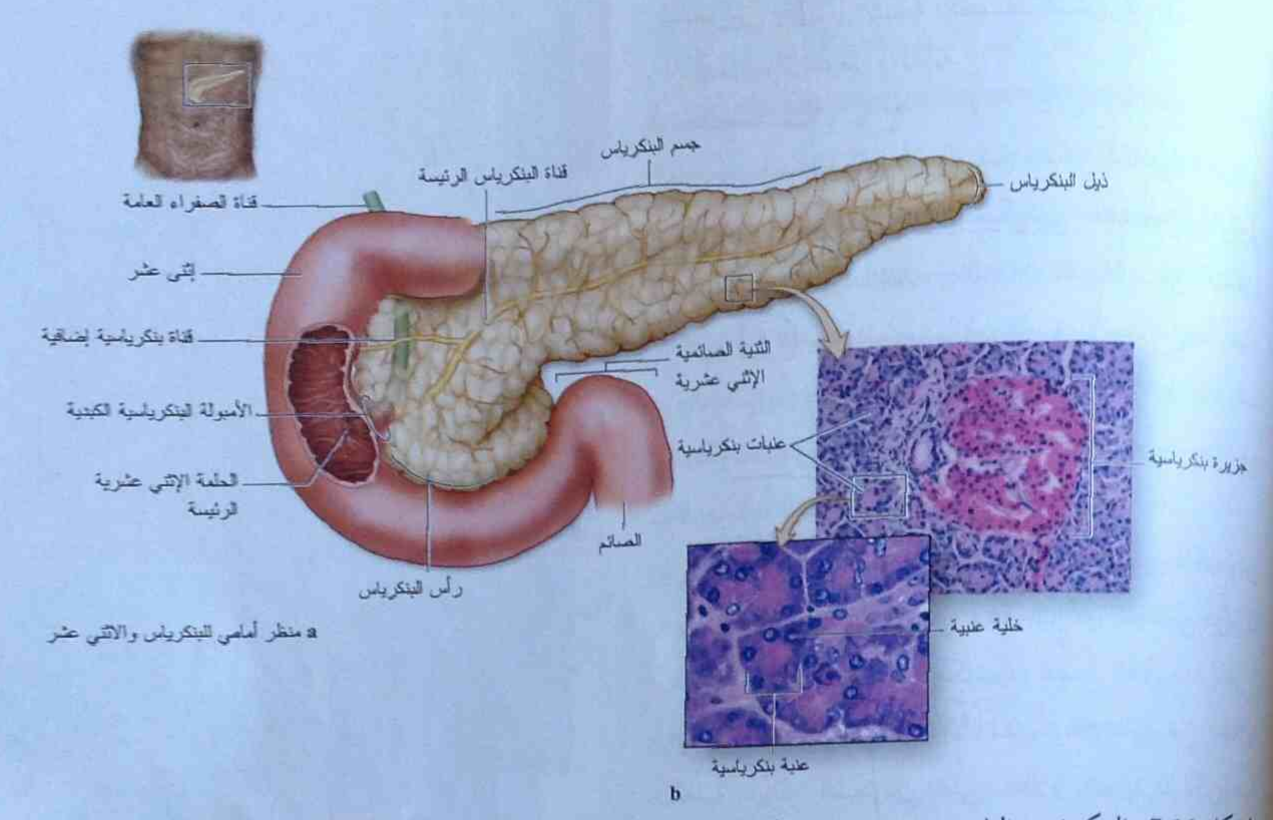
الشكل 16-6: الغدة تحت الفك وتحت اللسان. (**a**) الغدة تحت الفك هي غدة مختلطة مصلية ومخاطية (تغلب فيها الخلايا المصلية). تبدو الخلايا في العنبات المصلية (A) وفي العنبات المصلية نصف الهلالية (S) ملونة بشكل جيد بينما خلايا العنبات المخاطية (M) شاحبة التلون، تتجمع على شكل نبيبات في الغدة النبيبية العنبية. تفرغ قنوات صغيرة داخل فصيصية (ID) كل فصيص ولكنها لا تتكون من خلايا أسطوانية بتخطيطات متطورة. تكبير 430، صبغة (H&E). (**b**) الغدة تحت اللسان هي غدة مختلطة ولكنها بشكل أساسي مخاطية ذات شكل نبيبي عنبي فيها خلايا مخاطية شاحبة التلون (M). تظهر في النسيج الضام قنوات صغيرة داخل فصيصية وحزم صغيرة من العضلة المخططة اللسانية (SM). تكبير 140. صبغة (H&E).

البنكرياس Pancreas

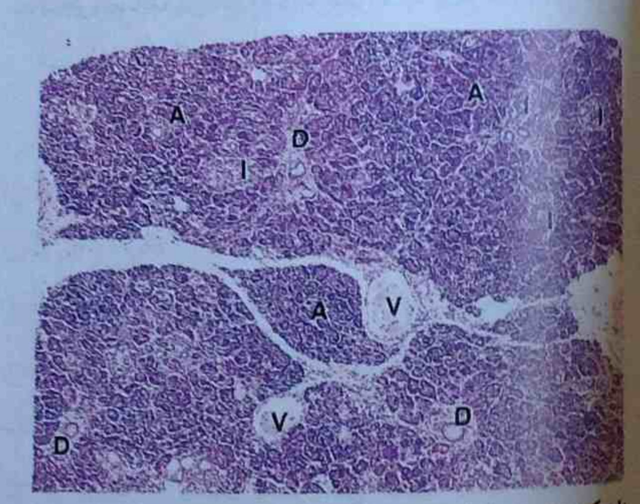
غدة مختلطة خارجية وداخلية الإفراز تنتج أنزيمات هاضمة وهرمونات (الشكل 16-7 و16-8). يغطي بمحفظة من نسيج ضام ترسل حواجز تقسم البنكرياس إلى فصيصات بنكرياسية. تحاط العنبات الإفرازية بصفيحة قاعدية تُدعم بغمد رقيق من ألياف شبكية وشبكة من شعيرات دموية.

تفرز من خلايا الجزء الإفرازي الخارجي الأكبر في البنكرياس الأنزيمات الهاضمة بينما تُصنع الهرمونات من تجمعات من خلايا ظهارية صماوية تعرف بالجزر البنكرياسية أو جزر لانغرهانس Langerhans islets (الفصل 20). يتألف الجزء خارجي الإفراز في البنكرياس من غدد عنبية مركبة مشابهة في تركيبها الغدد النكفية. يمكن التمييز بينهما في الشرائح النسيجية بغياب القنوات المخططة ووجود جزر لانغرهانس في البنكرياس. تتمثل الصفة المميزة الأخرى في البنكرياس باختراق الأجزاء الأولية من القنوات العنبية اللمعات العنبية (الشكل 16-9) والتـي تشكل خلايا صغيرة شاحبة اللون تدعى **الخلايا العنبية المركزية** Centroacinar cells وتوجد فقط في العنبات البنكرياسية. تتحد **القنوات العنبية** وتشكل قنوات بين فصيصية مبطنة بظهارة أسطوانية. لا يوجد قنوات مخططة في البنكرياس.

تتركب العنبة البنكرياسية من العديد من الخلايا المصلية تحيط بلمعـة صغيرة جداً (الشكل 16-9). تتميـز الخلايا



الشكل 16-7: البنكرياس والعفج. (a) يبين هذا الشكل المناطق الرئيسة للبنكرياس وعلاقتها بالقناتين البنكرياسية والعفج. تكبير 75، صبغة (H&E). (b) صورة مجهرية تبين جزيرة بنكرياسية والعديد من العنبات البنكرياسية. تكبير 200، صبغة (H&E).



الشكل 16-8: البنكرياس. صورة مجهرية للبنكرياس بتكبير منخفض تظهر جزر بنكرياسية عديدة (I) محاطة بالعديد من العنبات المصلية (A). تبطن القنوات بين الفصيصية الكبيرة (D) بظهارة أسطوانية بسيطة. تتوضع القنوات والأوعية الدموية (V) في النسيج الضام الذي يشكل محفظة رقيقة حول كامل الغدة وحواجز ضامة تفصل مفصصات العنبات الإفرازية. تكبير 20. صبغة (H&E).

المصلية بقطبيتها الشديدة ونواتها الكروية وامتلاكها صفات الخلايا المفرزة للبروتين (الشكل 16-10). يختلف عدد الحبيبات المولدة للخمائر في الخلايا حسب الحالة الهضمية ويكون أعظمياً في الحيوانات المعرضة للصوم.

تفرز الغدد خارجية الإفراز في البنكرياس يومياً سائلاً يقدر بنحو 1.5-2 ليتر غني بشوارد البيكروبات (HCO_3^-) والأنزيمات الهاضمة بما فيها **أنزيمات البروتيناز (مولد التربسين، مولد كيموتربسين، طليعة الإيلاستيز، البروتيز E**، kallikreinogen، procarboxypeptidases) و**α-الأميلاز، والليبازات ونيوكليزات** (DNAase وRNAase). تُختزن معظم الأنزيمات كمولدات أنزيمية غير فعالة في الحبيبات الإفرازية في الخلايا العنبية. يعمل أنزيم أنتروكيناز (أنزيم المعوي) Enterokinne على شطر وتنشيط مولدات التربسين في لمعة الأمعاء الدقيقة بعد الإفراز لتشكيل التربسين الذي بدوره ينشط الأنزيمات الحالة للبروتينات الأخرى بشكل تسلسلي. يحدث هذا مع إنتاج مثبطات لأنزيم البروتيز من الخلايا العنبية وبهذه الطريقة يحمي البنكرياس من هضم نفسه.

الشكل 16-9: العنبات البنكرياسية. (a) صورة مجهرية للبنكرياس الخارجي الإفراز عنبات بنكرياسية ذات إفراز خارجي تبين خلايا مصلية مفرزة للأنزيمات منتظمة في عنبات صغيرة (A) بلمعات صغيرة. تحاط العنبات بكمية قليلة من نسيج ضام فيه أورمات ليفية (F). تفرغ العنبة بقناة مقحمة (عنبية) تدخل خلاياها العنبية المركزية (سهم) في لمعة العنبة. تكبير 200، صبغة (H&E). (b) رسم تخطيطي يوضح انتظام الخلايا بشكل أوضح. تحت تأثير هرمون السيكرتين تفرز الخلايا العنبية المركزية وخلايا أخرى في القنوات الصغيرة سائلاً غنياً بكميات كبيرة من حمض الكربون الذي يُحلمه ويُقلّون المفرزات الأنزيمية للخلايا العنبية. تخلو العنبات البنكرياسية من خلايا ظهارية عضلية كما أن قنواتها المقحمة (العنبية) تخلو من التخطيطات.

التطبيق الطبي

في حالات التهاب البنكرياس النخري الحاد، مولدات الأنزيمات يمكن أن تـنشط وتهضم الأنسجة البنكرياسيـة مما يؤدي إلى مضاعفات خطيرة جداً. يوجد مسببات محتملة أخرى لهذا الالتهاب كالعدوى الإنتانية والحصيات الصفراوية والإدمان على الكحول والرضوض والأدوية.

يُسيطر على إفراز البنكرياس بشكل أساسي هرمونات (متعددات ببتيدية) هما **السكرتين** Secretin **والكولي سيستوكنين** Cholecystokinin المفرزان من الخلايا الصماوية المعوية الموجودة في مخاطية الأمعاء (الإثنا عشر والصائم). إن العصب المبهم (نظير ودي) ينشط المفرزات البنكرياسية ويعمل الجهاز العصبـي الذاتـي بانسجام مع الهرمونات للسيطرة على إفراز البنكرياس.

ينبه دخول الطعام المهضوم جزئياً والحامضي **للكيموس** Chyme المعدي إلى الاثنـي عشر إلى تحرر موضعي لهرمون الكولي سيستوكنين والسكرتين التـي بدورها تسرع الإخراج الخلوي لمولدات الأنزيمات والأنزيمات من الخلايا العنبية. يؤثر السكرتين على الخلايا العنبية البنكرياسية وخلايا القنوات الناقلة من خلال إضافة الماء وشوارد البيكربونات إلى البروتينات المفرزة مما ينتج عنه سائل قلوي غنـي جداً بأنزيماته الممددة والشوارد الكهرلية. يقوم هذا السائل بتعديل حموضة الكيموس Chyme المعدي مما يسهل لأنزيمات البنكرياس بالقيام بوظيفتها في درجة pH مثالية. يؤدي تكامل عمل هرمون السكرتين والكولي سيستوكنين إلى إفراز عصارة بنكرياسية قلوية غنية بالأنزيمات.

التطبيق الطبي

في حالات سوء التغذية الشديدة كالإصابة بداء Kwashiorkor كواشيوركور، يحصل ضمور في الخلايا العنبية البنكرياسية والخلايا الأخرى المفرزة للبروتين النشيطة وتفقد جزءاً كبيراً من الشبكة الخشنة مما يؤدي إلى توقف إنتاج الأنزيمات الهاضمة.

الكبد Liver

الكبد أكبر عضو في الجسم، باستثناء الجلد، يزن نحو 1-1.5 كغ أو نحو 2% من وزن الجسم في الشخص البالغ.

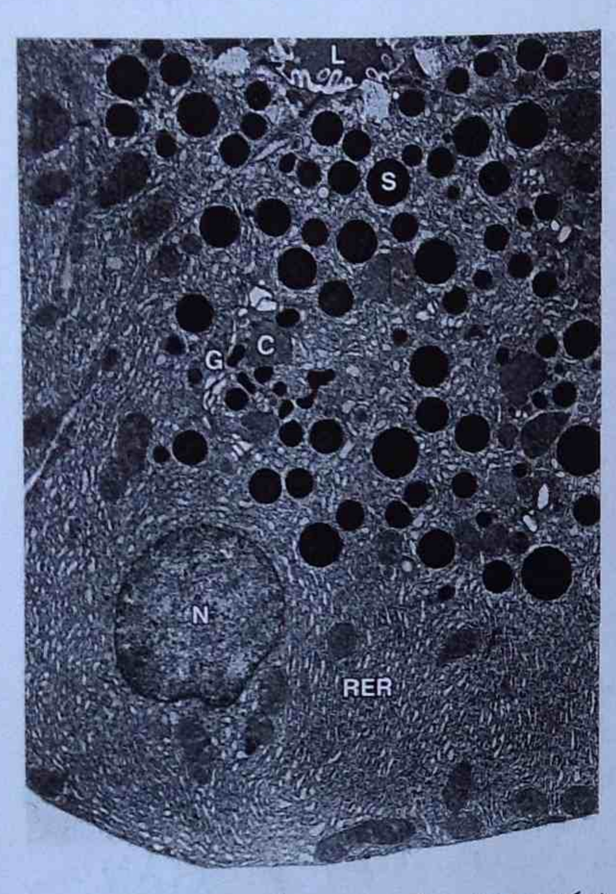
يتوضع في التجويف البطنـي تحت الحجاب الحاجز وله فص أيمن كبير وفص أيسر صغير (الشكل 16-11). يعد الكبد صلة الوصل بين الجهاز الهضمي والدم حيث يقوم بمعالجة المواد الغذائية الممتصة من الأنبوب الهضمي ومعالجتها من أجل استخدامها في أجزاء أخرى من الجسم. يتلقى الكبد أغلب الدم 70-80% عن طريق الوريد البابـي الذي ينشأ من أوردة المعدة والطحال والأمعاء، بينما يشكل الدم الوارد من الشريان الكبدي نحو 20-30%. تصل كل المواد التـي تم امتصاصها من الأمعاء عن طريق الوريد البابـي ما عدا المعقدات الشحمية (الكِيلُومكْرُونات Chylomicron) التـي تنتقل بشكل أساسي عن طريق الأوعية اللمفاوية. إن مكان توضع الكبد من جهاز الدوران مثالي من أجل تجميع وتحويل وتخزين المستقلبات وأيضاً من أجل تعديل وإزالة المواد السامة، يتم التخلص من السموم عن طريق الصفراء التـي تمثل الإفراز الخارجي للكبد ومسؤولة عن هضم الدهون في الأمعاء. ينتج الكبد بروتينات بلازما الدم كالألبومين ومولد الليفين والبروتينات الحاملة الأخرى.

سدى الكبد Stroma (النسيج السدوي أو الداعم)

يغطى الكبد بطبقة رقيقة من محفظة ليفية سميكة في منطقة السرة يدخل منها الشريان الكبدي والوريدي البابـي ويخرج منها الأوعية اللمفاوية والقناة الكبدية اليسرى واليمنـى. تحاط الأوعية الدموية والقنوات بنسيج ضام على طول مسارها حتـى نهايتها (أو منشئها) في المسافات البابية بين الفصيصات الكبدية. توجد شبكة من ألياف شبكية تحيط وتدعم الخلايا الكبدية والبطانية لأشباه الجيوب في الفصيصات الكبدية (الشكل 16-12 و16-13).

الفصيصات الكبدية Hepatic lobules

الخلايا الكبدية Hepatocytes أو Liver cells خلايا ظهارية تتجمع على شكل صفائح متصلة مع بعضها بعضاً. تنتظم الخلايا في آلاف من **فصيصات كبدية** Hepatic lobules صغيرة متعددة الأضلاع، يتراوح حجمها 0.7×2 مم،

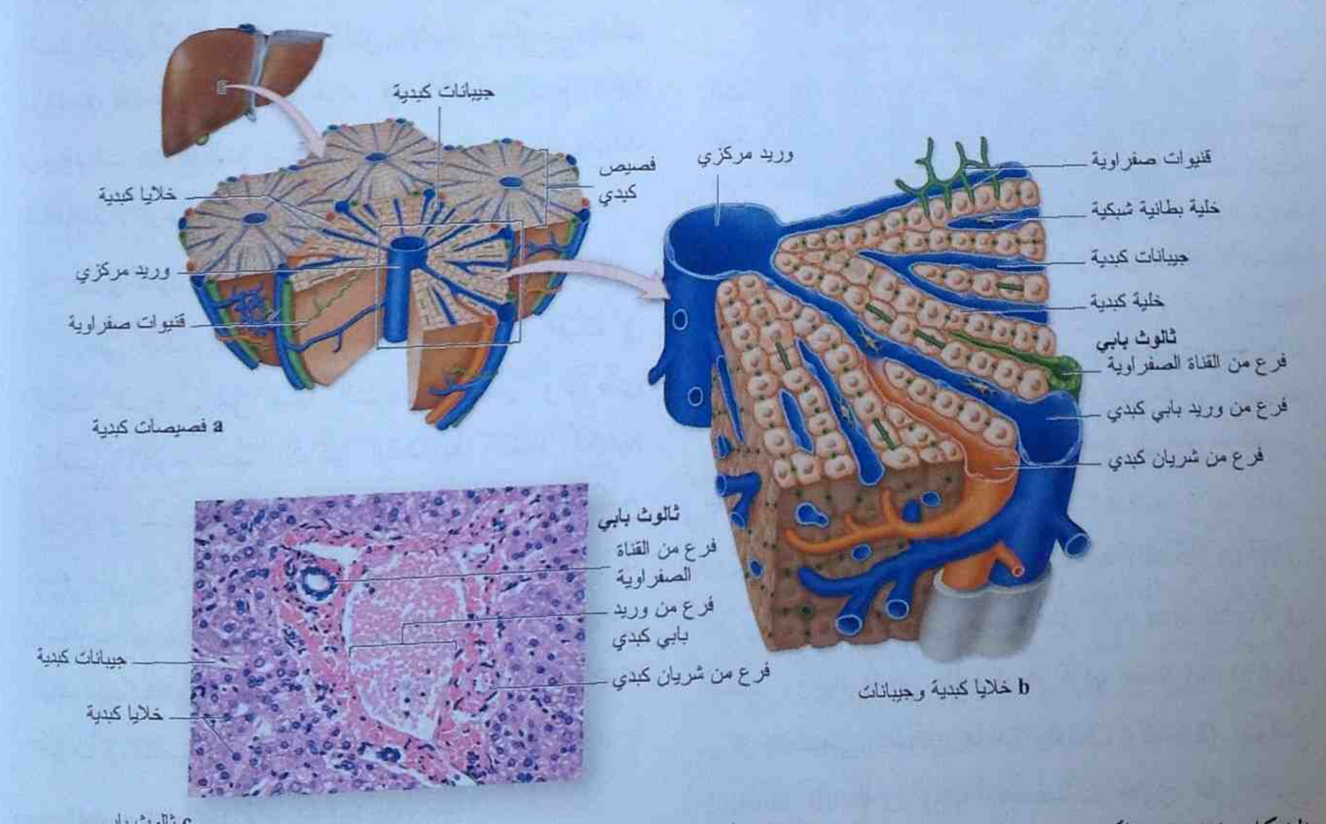


الشكل 16-10: الخلايا العنبية البنكرياسية. تبدو الخلية العنبية البنكرياسية بالمجهر الالكترونـي النافذ هرمية الشكل ذات نواة قاعدية دائرية الشكل (N) تحيط بها هيولى مملوءة بصهاريج الشبكة الخشنة (RER) وجهاز غولجي (G) متوضع في السطح القمي للنواة مرتبط بفجوات كثيفة وحبيبات إفرازية عديدة (تحتوي طلائع الأنزيمات) (S). تحتوي اللمعة العنبية الصغيرة (L) بروتينات تم تحريرها حديثاً من الخلية بآلية الإخراج الخلوي. يسرع هرمون الكولي سيستوكولين CCK عملية الإخراج الخلوي للأنزيمات الهاضمة من الحبيبات الإفرازية المتحررة من العفج عند دخول الطعام إلى هذه المنطقة من المعدة. تكبير 8000.

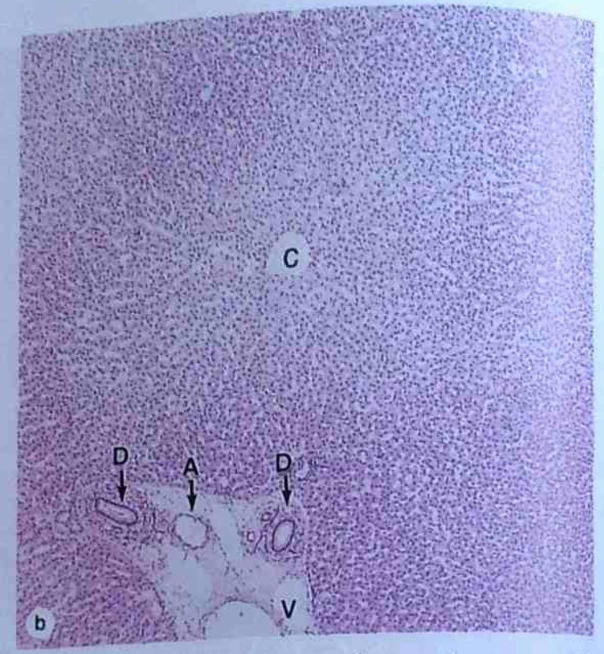
تشكل الوحدات البنيوية والوظيفية للكبد (الشكل 16-11). يحتوي كل فصيص على 3-6 مناطق بابية Portal area في محيطها **ووُرَيْد يدعى بالوريد مركزي** Central vein في مركز الفصيص (الشكل 16-11 و16-12 و16-13). تتوضع **المسافات البابية** في زوايا الفصيصات تحتوي على نسيج ضام فيه وُرَيْد (فرع من الوريد البابـي) وشرين (فرع من الشريان الكبدي) وقناة ذات ظهارة مكعبة (فرع من الجهاز القنوي الصفراوي) وهي بنـى تدعى **الثالوث البابـي** Triad Portal (الشكل 16-12). يحتوي الوُرَيْد Venule الدم

القادم من الوريد المساريقي العلوي والسفلي والوريد الطحالي. يحتوي الشريان على دم مؤكسج قادم من الجذع البطنـــي للأبهر البطنـــي. تحمل القناة الصفراء التـــي تم تصنيعها في الخلايا الكبدية وتفرغ محتواها بالقناة الكبدية في النهاية. تحتوي المسافة البابية على ألياف عصبية وأوعية لمفاوية. تنفصل الفصيصات عن بعضها بعضاً بطبقة من نسيج ضام في بعض الحيوانات (كالخنازير) مما يسهل تمييزها. أما في الإنسان، فالفصيصات على اتصال مباشر مع بعضها على كامل طولها لذا يصعب معرفة الحدود الفاصلة بين الفصيصات المختلفة (الشكل 16-12).

تتكون الصفائح الكبدية المتفاغرة مع بعضها من خلايا كبدية تشبه أحجار القرميد في الجدار، تنتظم بشكل شعاعي حول الوريد المركزي (الشكل 16-11). تتفرع وتتفاغر صفائح الخلايا الكبدية مع بعضها بشكل حر مشكلة بنية اسفنجية من محيط الفصيص إلى مركزه. تحتوي المسافات بين صفائح الخلايا الكبدية على جملة وعائية مجهرية تدعى **جيبانات الكبد** Liver Sinusoids (الشكل 16-11 و16-12 و16-13). هذه الأوعية غير منتظمة متسعة مكونة من طبقة واحدة غير مستمرة من خلايا بطانية مثقبة (الشكل 15-14 و16-15). تنفصل الخلايا البطانية عن الخلايا الكبدية المتوضعة تحتها بصفيحة قاعدية رقيقة غير مستمرة ومسافة ضيقة جداً تدعى **مسافة حول الجيبانية** Perisinusoidal space (**مسافة ديس** Space of Disse) تبرز فيه زغيبات الخلايا الكبدية للتبادل بين هذه الخلايا والبلازما (الشكل 16-14). لهذا التبادل أهمية وظيفية في الكبد ليس فقط لأن العديد من الجزيئات الكبيرة (بروتينات شحمية، ألبومين، مولد الليفين) تعبر إلى الدم وإنما لكون الكبد يقوم بامتصاص وهدم العديد من هذه الجزيئات الكبيرة.



الشكل 16-11: الكبد. عضو كبير يتوضع في الربع العلوي اليمينـــي من البطن مباشرةً تحت الحجاب الحاجز. يتكون من آلاف من بنى متعددة السطوح تدعى الفصيصات الكبدية التـــي تعد الوحدات الوظيفية الأساسية في الكبد. **(a)** رسم تخطيطي يبين وريد مركزي صغير في مركز كل فصيص كبدي ومجموعات عديدة من الأوعية الدموية في محيط الفصيص. تتجمع الأوعية الدموية المحيطية بشكل أساسي في النسيج الضام مشكلةً قنوات بوابية، تشمل فرعاً من وريد بابـــي وفرعاً من الشريان الكبدي وفرعاً من القناة الصفراوية تشكل جميعها ثالوثاً بابياً. **(b)** تفضي الأوعية الدموية في كل فصيص بالجيبانات الكبدية التـــي تجري بين صفائح الخلايا الكبدية وتفرغ محتوياتها في الوريد المركزي. **(c)** صورة مجهرية تظهر مكونات الثالوث البابـــي، تكبير 240، صبغة (H&E).





الشكل 16-12: **الفصيص الكبدي**. تبدو الفصيصات الكبدية في المقطع العرضي كوحدات متعددة السطوح تحتوي صفائح من خلايا ظهارية تدعى خلايا كبدية تتشعع من الوُرَيد المركزي (C). (**a**) الفصيص الكبدي لبعض الثدييات محدد من جميع جوانبه بنسيج ضام كالخنـــزير. (**b**) يوجد حول الوحدات الكبدية في الإنسان القليل من النسيج الضام، لذا من الصعوبة تمييز حواف الفصيصات بشكل واضح. يحتوي النسيج الضام في المنطقة البابية على فروع من جملة وعائية مجهرية وقنوات صفراوية صغيرة (D). يوجد النسيج الضام في الإنسان كما هو الحال في الثدييات الأخرى في حواف الفصيصات بين فصيصين أو أكثر. يتوضع بالقرب من القنوات الصفراوية فروع أوعية دموية لوُرَيْد (V) من الوريد البابـــي وشرين (A) من الشريان الكبدي (A). تكبير 150، صبغة (H&E).

تحاط وتدعم الجيبانات الكبدية بأغماد من ألياف شبكية دقيقة (الشكل 16-13). يترافق مع الجيبانات الكبدية إضافة إلى الخلايا البطانية نوعان مهمان من الخلايا:

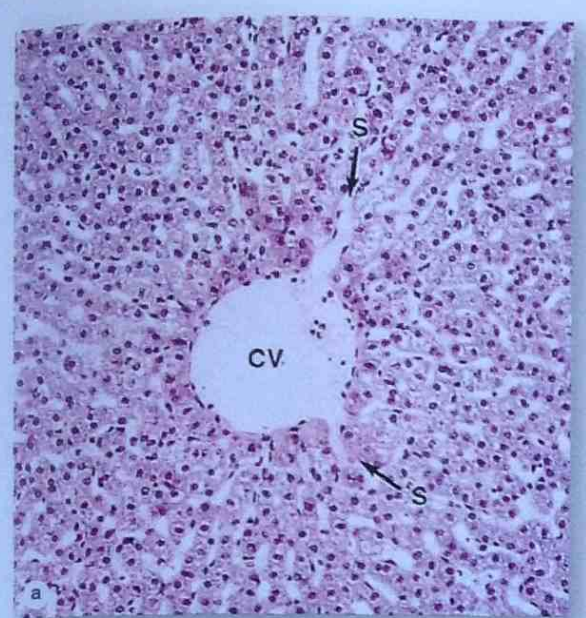
- **بلاعم تابعة متخصصة** Stellate macrophages تدعى أيضاً **خلايا كوبفر** Kupffer cells توجد على السطح اللمعي للخلايا البطانية في الجيبانات الكبدية قرب المسافات البابية (الشكل 16-14) دورها الأساسي هو بلعمة الكريات الحمراء الهرمة والهيم الحر لإعادة استخدامه والتخلص من الجراثيم والمخلفات التـــي تدخل الدم البوابـــي من خلال الأمعاء. كما تعمل الخلايا كمقدمة للمستضد في المناعة التلاؤمية (المكتسبة).
- يوجد حول المسافة الجيبانية (ليس في اللمعة) خلايا تابعة تدعى **خلايا خازنة للشحوم** Fat-storing cells أو **خلايا إيتو** Ito's cell فيها قطيرات شحمية صغيرة غنية بفيتامين A (الشكل 16-14). وتشكل 8% من خلايا الكبد. ويصعب تمييزها بالمقاطع النسيجية الروتينية ولها العديد من الوظائف: تختزن معظم فيتامين A في الجسم، إنتاج مكونات المطرق خارج الخلوي. ولها دور تنظيمي في المناعة الموضعية.

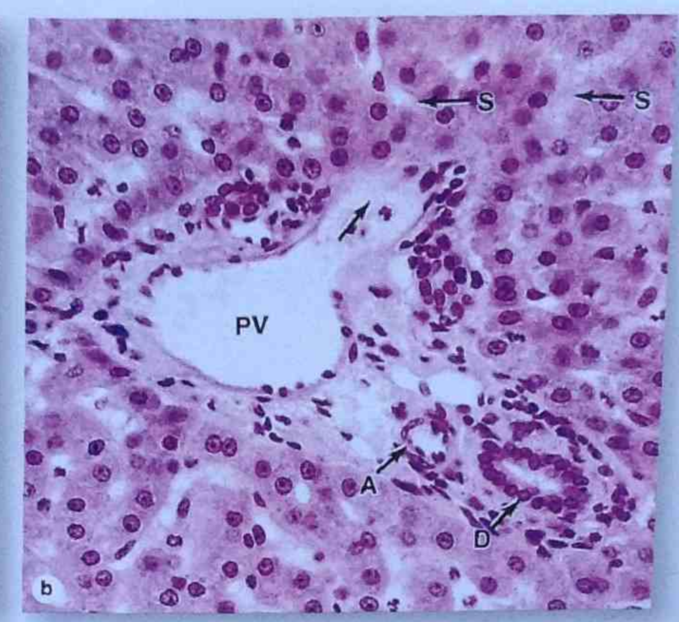
التطبيق الطبي

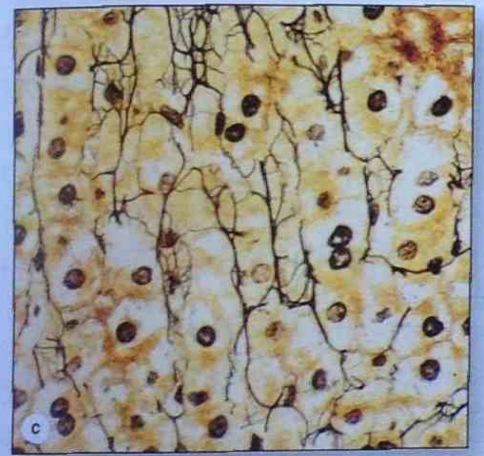
تتكاثر خلايا إيتو في أمراض الكبد المزمن وتكتسب صفات الأرومات الليفية العضلية Myofibroblast مع أو دون قطيرات شحمية في هيولاها. توجد هذه الخلايا في هذه الظروف المرضية بالقرب من الخلايا الكبدية المتضررة، وتلعب دوراً أساسياً في تطور ظاهرة التليف Fibrosis بما فيها التليف الثانوي الناجم عن مرض الكبد الكحولي Alcoholic liver disease.

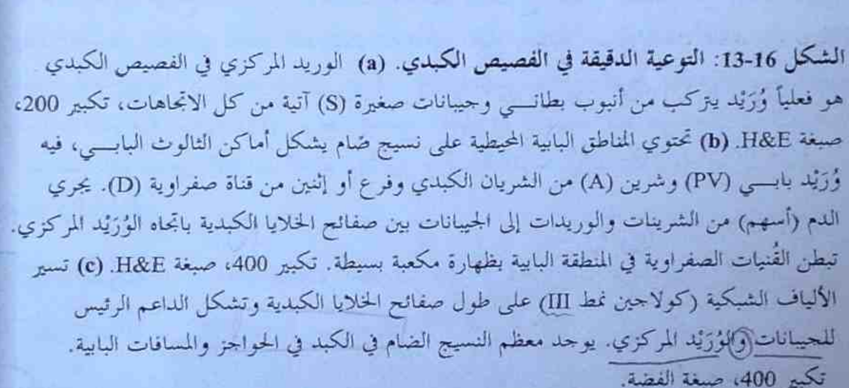
المدد الدموي Blood Supply

يتلقى الكبد أغلب الدم من الجهاز الهضمي لمعالجته عن طريق **الوريد البابـــي** Portal vein الغنـــي بالمواد الغذائية والفقير بالأوكسجين من الأحشاء البطنية. يُزود أيضاً بالدم المؤكسج بفرع صغير من **الشريان الكبدي** Hepatic artery (الشكل 16-11).









الشكل 16-13: التوعية الدقيقة في الفصيص الكبدي. (a) الوريد المركزي في الفصيص الكبدي هو فعلياً وُرَيْد يتركب من أنبوب بطانــي وجيبانات صغيرة (S) آتية من كل الاتجاهات، تكبير 200، صبغة H&E. **(b)** تحتوي المناطق البابية المحيطية على نسيج ضام يشكل أماكن الثالوث البابــي، فيه وُرَيْد بابــي (PV) وشرين (A) من الشريان الكبدي وفرع أو إثنين من قناة صفراوية (D). يجري الدم (أسهم) من الشرينات والوريدات إلى الجيبانات بين صفائح الخلايا الكبدية باتجاه الوُرَيْد المركزي. تبطن القُنيات الصفراوية في المنطقة البابية بظهارة مكعبة بسيطة. تكبير 400، صبغة H&E. **(c)** تسير الألياف الشبكية (كولاجين نمط III) على طول صفائح الخلايا الكبدية وتشكل الداعم الرئيس للجيبانات والوُرَيْد المركزي. يوجد معظم النسيج الضام في الكبد في الحواجز والمسافات البابية. تكبير 400، صبغة الفضة.

يتلقى الجهاز البوابــي الدم من البنكرياس والطحال والأمعاء. تُختزن المواد الغذائية وتتحول في الكبد وتعادل المواد السامة منها وتزال من الكبد. يتفرع الوريد البابــي في الكبد بشكل متكرر ويرسل **وريدات بابية** Portal venules صغيرة إلى المسافات البابية والتــي تتفرع بدورها إلى وريدات مُوَزِّعَة تسير حول محيط كل فصيص وتنتهي في الجيبانات. تسير الجيبانات بشكل متشعع وتتحد مع بعضها في مركز الفصيص مشكلة **وريداً مركزياً أو وريداً فصيصيا مركزياً** Central or Centrolobular vein (الشكل 16-11 و16-12 و16-13). يحتوي الوريد المركزي على جدار رقيق من خلايا بطانية مدعمة بحزم متناثرة من ألياف كولاجينية (الشكل 16-13). تتحد الوُرَيدات المركزية في كل فصيص في أوردة تنتهي لتشكل وريدين واسعين أو أكثر من **الأوردة الكبدية** Hepatic veins.

يتفرع الشريان الكبدي بشكل متكرر ويشكل شرينات في المسافات البابية تنتهي وتفرغ محتوياتها مباشرة في الجيبانات على أبعاد مختلفة من المسافات البابية لذا تُزود الجيبانات بخليط من الدم الشريانــي والوريدي.

يجري الدم من محيط الفصيص الكبدي إلى مركزه. يصل الأوكسجين والمواد الاستقلابية إضافة إلى المواد السامة وغير السامة الممتصة من الأمعاء إلى الخلايا الكبدية المحيطية أولاً ثم تصل بعدها إلى خلايا في المركز الفصيص. يفسر ظاهرة اختلاف خواص ووظيفة الخلايا الكبدية في محيط الفصيص عن مثيلاتها في مركز الفصيص لاتجاه جريان الدم من المحيط إلى المركز. تعتمد الخلايا الكبدية في المناطق البابية على الاستــقلاب الهوائــي وغالباً ما تكون نشيطــة في تصنيع

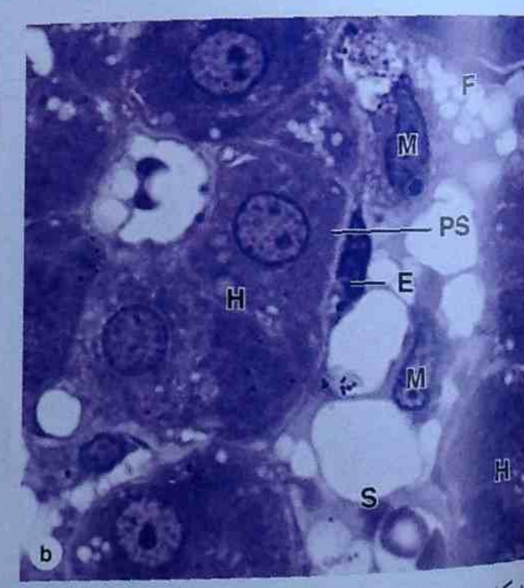
البروتينات. تتلقى الخلايا الكبدية المركزية تراكيز منخفضة من الأوكسجين وكمية قليلة من المواد الغذائية وغالباً ما تكون مسؤولة عن إزالة السمية واستقلاب الغليكوجين.

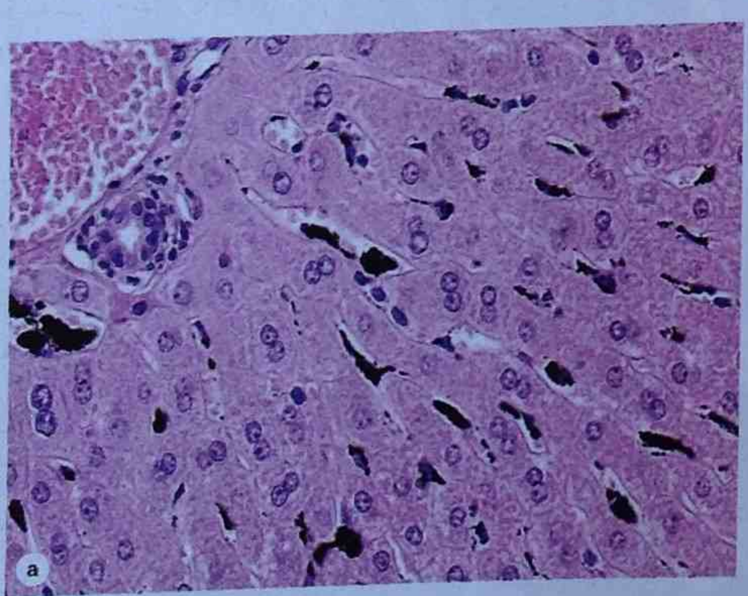
الخلايا الكبدية The Hepatocytes

خلايا متعددة السطوح لها ستة أو أكثر من السطوح، يبلغ قطرها 20-30 ميكروناً. تبدو هيولى الخلايا الكبدية في الشرائح الملونة بالـ H&E آيوزينية التلون نظراً لاحتوائها على عدد كبير من المتقدرات، يصل إلى 2000 متقدرة/خلية. تحتوي الخلايا الكبدية على نواة أو نواتين كروية الشكل فيها نوية. غالباً ما تحتوي بعض الخلايا على نواتين أو أكثر ونحو 50% منها متعددة الصيغة الصبغية تحتوي على اثنين أو أربعة أو ثمانية أو أكثر من عدد الصبغيات الطبيعية. تتصف النوى متعددة الصيغة الصبغية بحجم كبير يتناسب مع الصيغة المتعددة.

يتصل سطح كل خلية كبدية بشكل مباشر بجدار الجيبانات من خلال المسافة حول الجيبانية ومع العديد من الخلايا الكبدية الأخرى (الشكل 16-16). تتشكل مسافة نبيبية بين كل خليتين متجاورتين تدعى **قنية دقيقة صفراوية** Bile canaliculus (الشكل 16-16).

تمثل القُنيات الدقيقة الصفراوية الأجزاء الأولى من **الجهاز القنوي الصفراوي** Bile duct system وهي مسافات طويلة بقطر 1-2 ميكرون محددة بأغشية خليتين كبديتين، يمتد من هذه الخلايا عدد صغير من الزغيبات إلى داخل السطح الداخلي (الشكل 16-16). ترتبط أغشية الخلايا القريبة من القُنيات الدقيقة الصفراوية بشكل وثيق مع بعضها بارتباطات سادة. توجد ارتباطات فضوية بين الخلايا الكبدية تسمح باتصالات بين الخلايا وتنسيق نشاط الخلايا. تشكل القُنيات الدقيقة الصفراوية شبكة متفاغرة معقدة تسير على طول صفائح الفصيصات الكبدية وتنتهي في منطقة المســـافات البوابية (الشكل 16-11). تجري الصفراء

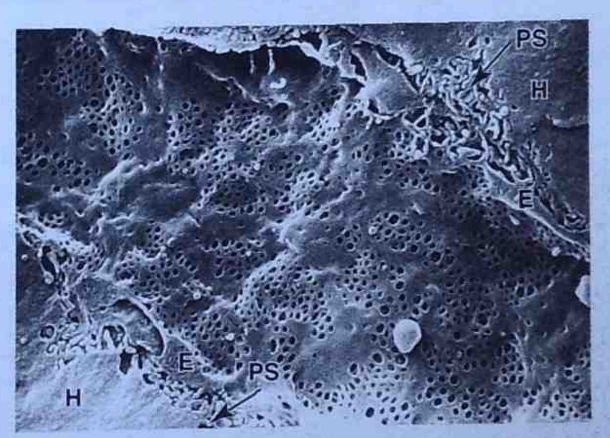




الشكل 16-14: الجيبانات الكبدية. يختلط الدم المحمل بالأوكسجين من الشرين والدم المحمل بالمواد الغذائية من الوريد البابـي في الجيبانات ويجري بين صفائح الخلايا الكبدية من المناطق البابية إلى الوُرَيْدات المركزية. تقوم الخلايا الكبدية بمعالجة الجزئيات المحمولة في الدم، كما تقوم خلايا أخرى في أو بالقرب من الجيبانات بدور هام جداً. ترتبط خلايا بلعمية متخصصة تابعة تدعى خلايا كوبفر باللمعة البطانية في الجيبانات حيث تلتقط وتبتلع الكريات الحمر الهرمة. (**a**) تبدو البلاعم التابعة كخلايا سوداء في الفصيص الكبدي المأخوذ من فأرة محقونة بالحبر الهندي. تكبير 200، صبغة (H&E).

(**b**) في مقطع مدمج بالراتنج، تبدو البلاعم التابعة (M) في الجيبانات بين مجموعتين من الخلايا الكبدية (H). تبدو البلاعم أكبر حجماً من الخلايا البطانية المسطحة (E). يوجد بين الخلايا البطانية والخلايا الكبدية مسافة ضيقة تدعى الفراغ حول جيبانـي (PS) (مسافة ديس) حيث تتوضع أرومة ليفية مخزنة للشحم أو خلايا إيتو (F) التـي تحافظ على كمية قليلة من المطرق خارج الخلوي ECM خلايا متخصصة بتخزين فيتامين A في قطيرات شحمية صغيرة. توجد هذه الخلايا بكثرة ولكن يصعب تمييزها في التحضيرات النسيجية الروتينية. تشبه الخلايا المخزنة للشحم الخلايا الشحمية عندما تصبح قطرات الشحم كبيرة جداً أو يكثر عددها. تكبير 750، صبغة PT.

بشكل معاكس لاتجاه جريان الدم في الفصيصات الكبدية، أي من المركز إلى المحيط. تفرغ القُنيات الدقيقة الصفراوية الصفراء في المنطقة المحيطية للفصيص في **قُنيات صفراوية** Bile ductules مبطنة بخلايا مكعبة الشكل تدعى **بخلايا الأقنية الصفراوية** cholangiocytes (الشكل 16-18 و16-19). بعد مسافة قصيرة تعبر القنيات الصفراوية بين الخلايا الكبدية الانتهائية للفصيص وتصب في **القنوات الصفراوية** Bile ducts في المسافات البابية. تبطن القنوات الصفراوية بظهارة مكعبة أو أسطوانية مستندة على غمد من نسيج ضام واضح. تكبر القنوات تدريجياً وتتحد مع بعضها مشكلة **قنوات كبدية** Hepatic ducts يمنى ويسرى وبعدها تغادر الكبد.



الشكل 16-15: البنية الدقيقة لجدار الجيبانات الدموية. صورة بالمجهر الالكتروني الماسح تبين مجموعة من الثقوب في السطح اللمعي للبطانة الوعائية في جيبانات الكبد. لاحظ في الحواف جوانب مقطوعة من خلايا بطانية (E) في شبه الجيب الدموي غير المستمر والخلايا الكبدية (H). يوجد بين هاتين الخليتين (البطانية والكبدية) مسافة ضيقة حول جيبانية (PS) تبرز فيها زغيبات من سطح الخلايا الكبدية. تمر بلازما الدم بشكل حر خلال الثقوب إلى مسافة حول جيبانية حيث يعمل غشاء الخلايا الكبدية الكبير على إزالة العناصر الدموية ذات الوزن الجزيئي العالي والمنخفض والمواد الغذائية لتخزينها ومعالجتها. يتم تحرير البروتينات المصنعة والمفرزة من الخلايا الكبدية كالألبومين والفيبروجين وبروتينات الدم الأخرى إلى المسافة حول الجيبانية. تكبير 6500.

من الناحية الوظيفية، تعد الخلايا الكبدية من أكثر الخلايا تقلباً في الجسم. تحتوي الخلايا الكبدية على شبكة هيولية خشنة وملساء بغزارة (الشكل 16-18). تُصنع البروتينات البلازمية في الشبكة الخشنة مسببة تلون الهيولى بالملونات القعدية والتي غالباً ما تكون واضحة في الخلايا الكبدية القريبة من المسافة البابية (الشكل 16-12). تحدث العديد من العمليات الهامة في الشبكة الملساء المنتشرة في أرجاء الهيولى. هذه العضية مسؤولة عن عمليات الأكسدة والمَثْيَلة (إضافة زمرة الميثل) Methylation والاقتران لتثبيط أو إزالة السمية للعديد من المواد قبل طرحها خارج الجسم. الشبكة الملساء هي شبكة متبدلة تتفاعل فورياً مع المواد الداخلة للخلايا الكبدية.

التطبيق الطبي

إحدى العمليات الأساسية التي تحدث في الشبكة الهيولية الملساء هي اقتران البيليروبين السام غير المنحل بالماء بأنزيم غليكورونيك ترانسفيريز مشكلاً مركب بيلروبين غليكورونيد منحل بالماء وغير سام. يطرح هذا المركب من الخلايا الكبدية إلى الصفراء. ينتج عن عدم طرح البيليروبين أو البيليروبين غليكورونيد العديد من الأمراض تتصف باليرقان Jaundice أي توجد صبغة الصفراء في الدم.

من أحد مسببات اليرقان عند حديثي الولادة غالباً ما يكون نقص في تطور الشبكة الملساء في الخلايا الكبدية وتدعى هذه الحالة فرط البيليروبين الوليدي Neonatal hyperbilirubinemia إن التعرض إلى الضوء الأزرق الصادر عن المصابيح المتألقة العادية يعد علاجاً شائعاً لحالات اليرقان عند حديثي الولادة، إذ يعمل الضوء الأزرق على تحويل البيليروبين غير المقترن إلى مركب ضوئي مصاوغ (متجازئ) Photoisomer منحل بالماء يمكن طرحه عبر الكليتين.

تحتوي الخلايا الكبدية غالباً على تراكمات من الغليكوجين، تبدو في المجهر الإلكتروني كحبيبات خشنة كثيفة في العصارة الخلوية بالقرب من الشبكة الملساء (الشكل 16-16). الغليكوجين الكبدي هو مستودع الغليكوز، يستقلب عند انخفاض مستوى الغليكوز في الدم إلى مستوى أدنى من الطبيعي. بهذه الطريقة تحافظ الخلايا الكبدية على مستوى ثابت للغليكوز الدم وهو إحدى المصادر الرئيسة للطاقة المستخدمة في الجسم. تختزن الخلايا الكبدية أيضاً الغليسيريدات الثلاثية في قطيرات شحمية. هذه المقدرة على تخزين المواد المستقلبة مهمة جداً لتزويد

الجسم بالطاقة بين الوجبات.

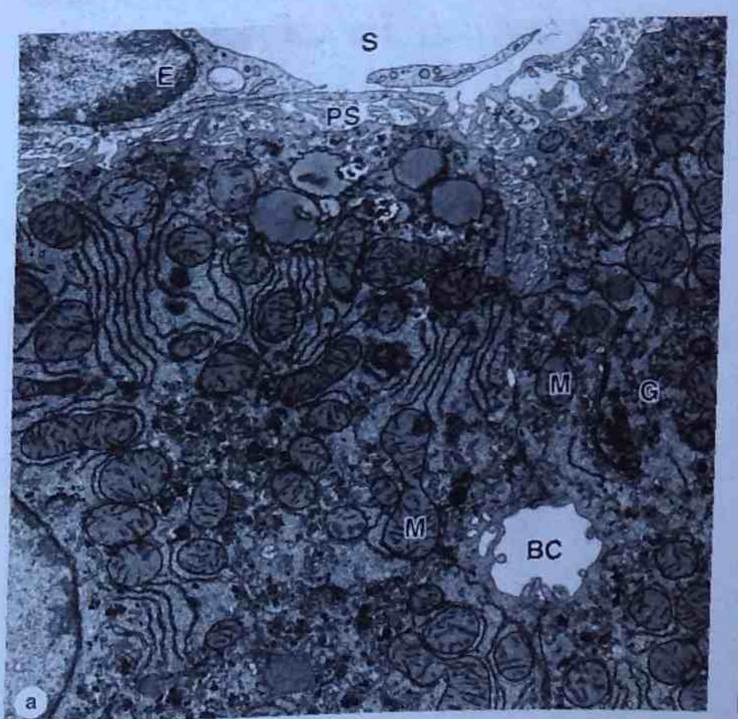
لا تختزن الخلايا الكبدية عادة البروتينات في هيولاها كحبيبات إفرازية ولكن يتم تحريرها باستمرار إلى مجرى الدم مباشرة. تنتج خلايا كوبفر 5% من البروتينات التـــي يُصدرها الكبد إلى الدم.

إن الخلية الكبدية مسؤولة عن تحويل الشحوم والحموض الأمينية إلى سكر بوساطة عملية أنزيمية معقدة تدعى **استحداث السكر** Gluconeogenesis. كما تعد المكان الأساسي لنـــزع أمينات الأحماض الأمينية مشكلةً البولة Urea التـــي تطرح من الدم عن طريق الكليتين.

تلعب الجسيمات الحالة في الخلايا الكبدية دوراً هاماً في عملية تجديد وتحليل العضيات داخل الخلوية. الجسيمات البيروكسيدية غزيرة وأساسية في أكسدة الأحماض الدهنية الفائضة وتفكيك بيروكسيد الهيدروجين الناجم عن عملية الأكسدة (من خلال نشاط أنزيم الكاتالاز Catalase)، وتفكيك البيرونات الفائضة إلى حمض اليوريك والمساهمة في تصنيع الكوليسترول والأحماض الصفراوية وبعض الليبيدات المستخدمة في العصبونات لتصنيع النخاعين. تحتوي كل خلية كبدية على ما يقارب 50 جهاز غولجي لها دور في تشكيل الجسيمات الحالة وإفراز بروتينات وبروتينات سكرية وبروتينات شحمية للدم.

التطبيق الطبي

تحدث العديد من الاضطرابات الوراثية المتنوعة النادرة في الجسيمات البيروكسيدية عند الإنسان، تشمل معظم الطفرات الأنزيمات الموجودة داخل الجسيمات البيروكسيدية. فعلى سبيل المثال، ينجم مرض الحثل الكظري الدغامي المرتبط بالجنس X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) عن فشل استقلاب الأحماض الدهنية بشكل صحيح مما يؤدي إلى تخريب الأغماد النخاعية في العصبونات.



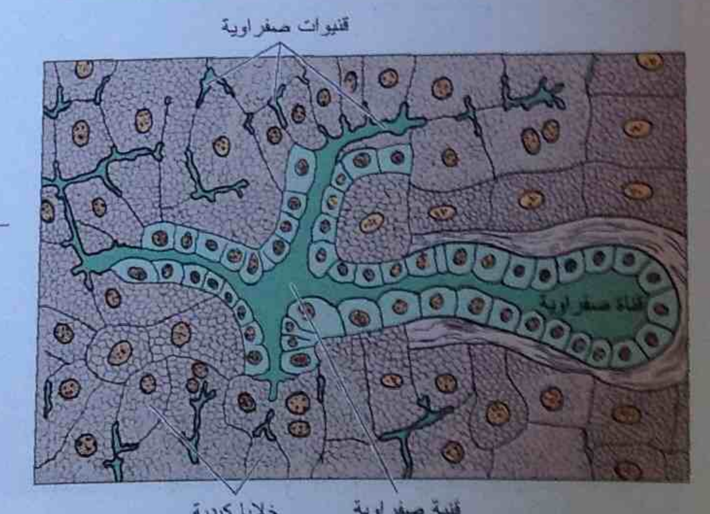


الشكل 16-16: البنية الدقيقة لخلية كبدية والقُنيات الدقيقة الصفراوية. (a) صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ لخلية كبدية تبين قُنيات دقيقة صفراوية (BC) صغيرة بين خليتين ترتبط بشدة معقدات اتصالية. تعد القُنية الدقيقة الصفراوية المكان الذي تفرغ فيه الخلايا الكبدية إفرازها الخارجي. تبرز من الخليتين الكبديتين المتجاورتين زغيبات قصيرة وتفرز الصفراء في هذه المسافة المتشكلة بين الزغيبات. تكثر في الخلايا الكبدية متقدرات (M) وحبيبات غليكوجينية كثيفة وصغيرة وأجهزة غولجي. تمتد من الخلايا الكبدية العديد من الزغيبات في مسافة حول جيبانية (PS) أي المكان الذي تطرح وتأخذ منه الخلايا الكبدية المكونات البلازمية. كما يمكن مشاهدة الخلايا البطانية (ES) المبطنة للجيبانات الكبدية (S)، تكبير 9500. (b) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح لخلايا كبدية (H) مفصولة عن بعضها تبين كامل طول القُنية الدقيقة الصفراوية (BC) على طول سطح الخلية. تجري القُنيات الدقيقة بين الخلايا الكبدية لصفائح الخلايا الكبدية وتحمل الصفراء إلى المناطق البابية حيث تتحد القُنيات الدقيقة وتشكل قنيات صفراوية مبطنة بخلايا مكعبة.

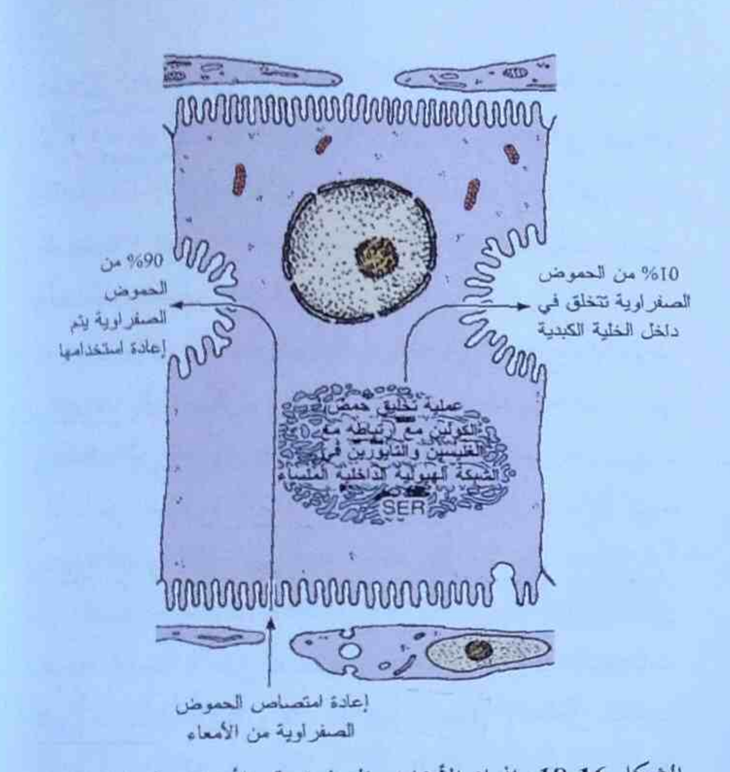
يمثل **إفراز الصفراء** وظيفة الكبد الخارجية، تساهم الخلايا الكبدية بامتصاص وتحويل وطرح مكونات الدم إلى القُنيات الدقيقة الصفراوية. تحتوي الصفراء إضافة إلى الماء والشوارد على العديد من المكونات الأساسية وهي: الأحماض الصفراوية (أحماض عضوية ذات وزن جزيئي منخفض كحمض الكولين وأشكالها غير البروتونية التـــي تدعى الأملاح الصفراوية) والليبيدات الفوسفورية والكوليسترول والصبغات الصفراوية الحاوية على الهيم كالبيليروبين ذي اللون الأخضر المصفر. تلعب الحموض الصفراوية دوراً في استحلاب الدهون في الأنبوب الهضمي مما يسهل عملية هضم الدهون بأنزيم الليباز وامتصاصها.

التطبيق الطبي

تؤدي النسب غير الطبيعية للأحماض الصفراوية إلى تشكيل حصيات مرارية Gallstones. قد تغلق هذ الحصيات مجرى الصفراء وتسبب اليرقان نتيجة تمزق ارتباطات سادة حول القُنيات الدقيقة الصفراوية. يؤدي وجود البيليروبين في الدم إلى تلون مؤقت للجلد وصلبة العين باللون الأصفر وهي من صفات اليرقان.



الشكل 16-17: القنيات الصفراوية. تتحد القُنيات الدقيقة الصفراوية بالقرب من محيط الفصيص الكبدي مع القنيوات الصفراوية المبطنة بظهارة مكعبة تدعى الخلايا المبطنة للقنوات الصفراوية Cholangiocyte. تشكل فروع القنيات الصفراوية قنوات صفراوية في المناطق البابية والتــي باجتماعها تشكل قناتـــي الكبد اليمنـــى واليسرى مغادرة الكبد في منطقة السرة.



الشكل 16-18: إفراز الأحماض الصفراوية. الأحماض الصفراوية هي جزئيات عضوية تتكون بشكل أساسي من حمض الكوليك Cholic acid ومشتقاته، توجد في الصفراء المطروحة من الخلايا الكبدية إلى جهاز القُنيات الدقيقة والقنوات الصفراوية. غالباً ما تُنـــزع بروتونات الأحماض الصفراوية وتتحول إلى أملاح صفراوية وتُخزن في الحويصل الصفراوي وتحرر إلى العفج بعد الوجبة. تعمل الأحماض الصفراوية على استحلاب الشحوم مما يسهل تحلل الدهون وامتصاصها. يتم امتصاص نحو 90% من الأحماض الصفراوية في ظهارة الأمعاء وتنتقل إلى الخلايا الكبدية عبر الدم ومن ثم تطرح إلى القُنيات الدقيقة الصفراوية (إعادة الدوران المعوي الكبدي). يتم تصنيع 10% من الأحماض في الشبكة الملساء في الخلايا الكبدية عن طريق اقتران حمض الكوليك (يُصنع في الخلايا الكبدية من الكوليسترول) بالحمض الأمينـــي الغليسين Glycine أو التايورين Taurine مشكلاً حموض غليكوكوليك Glycocholic والتايوركوليك Taurocholic.

تنشأ معظم صبغة البيليروبين من تفكك هيموغلوبين الكريات الحمراء الهرمة التـــي تحدث بشكل أساسي في بلاعم الطحال وأيضاً في خلايا كوبفر في جيبانات الكبد. يرتبط البيليروبين المحرر من البلاعم مع الألبومين ويجري في الدم ثم يمتص بوساطة الخلايا الكبدية. يقترن البيليروبين غير المنحل بالماء بالغليكورونيات في الشبكة الملساء مشكلاً غليكورونيد البيليروبين المنحل بالماء الذي بدوره يطرح في القُنيات الدقيقة الصفراوية ثم يتحرر في الأمعاء عن طريق الصفراء. يُستقلب بعض البيليروبين من قبل الجراثيم إلى

صبغات أخرى ويعطي البراز لونه المميز ويمتص بعضه في الأمعاء ويطرح من الدم عن طريق الكليتين ويعطي البول لونه الأصفر.

يقوم الكبد بتثبيط العديد من المواد السامة الضارة والأدوية عن طريق الأكسدة أو المثيلة أو عن طريق الاقتران. تتوضع الأنزيمات المشاركة في هذه العمليات في الشبكة الملساء. يقترن أنزيم الغليكورونيك ترانسفيريز Glucurony-transferase بغليكورونيات Glucuronate وبالعديد من المركبات كاالسيتروئيدات والباربتيورات ومضادات الهستامين ومضادات الاختلاج. تسبب الأدوية التـي يتم تثبيطها في الكبد زيادة في عدد الشبكة الملساء مما يؤدي إلى زيادة مقدرة الكبد على إزالة السمية تحت ظروف معينة.

التطبيق الطبي

يسبب حقن مادة الباربتيورات Barbiturates في حيوانات التجربة إلى تطور ونمو سريع للشبكة الملساء في الخلايا الكبدية كما يؤدي إلى زيادة تصنيع أنزيم غلوكورونيك ترانسفيريز. أدت هذه النتائج إلى استخدام الباربتيورات في معالجة عوز أنزيم الغلوكورونيك ترانسفيريز.

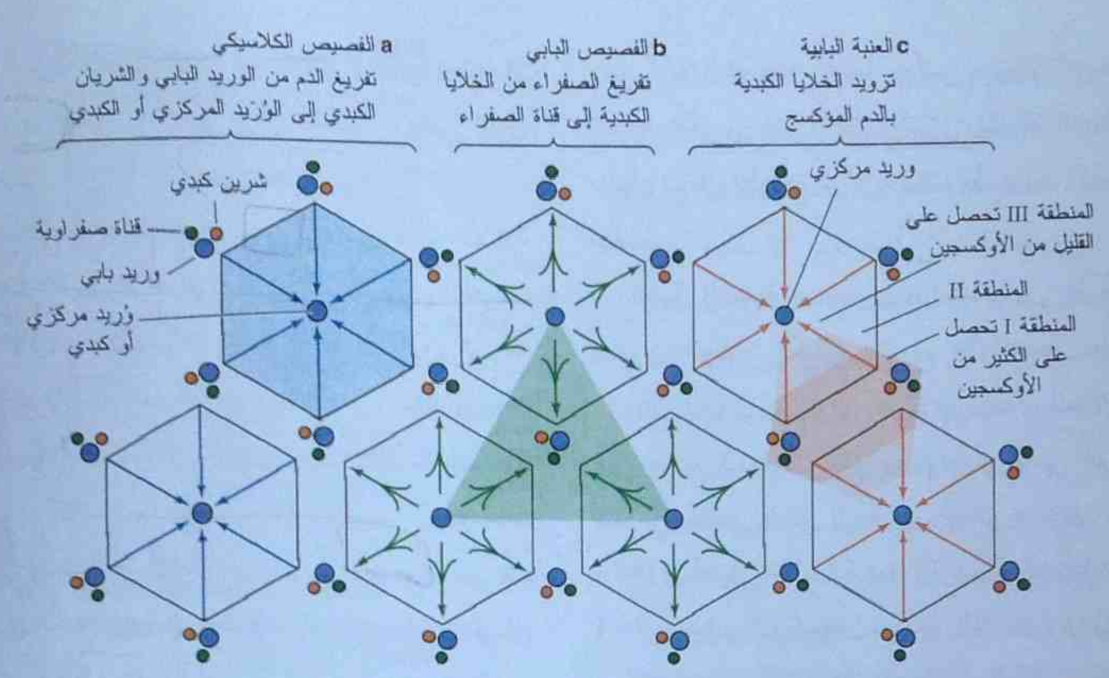
بنية ووظيفة الفصيص الكبدي
Hepatic Lobule Structure & Function

أسفرت التصانيف الوظيفية المختلفة لخلايا الكبد بما فيها – إفراز بروتينات الدم المختلفة ومكونات الصفراء والتخلص من الأوكسجين والمركبات الصغيرة مختلفة الأنواع من الدم – إلى تقسيم بنية الفصيص الكبدي إلى ثلاثة أصناف مبنية في الشكل 16-19. **الفصيص الكبدي الكلاسيكي** Classic hepatic lobule يشير إلى الوظيفة الصماوية المنتجة لعوامل يتم إدخالها إلى البلازما. تحصل الخلايا الكبدية على الدم من أكثر من ست مناطق بابية وينتهي الدم في الوُريد المركزي. **الفصيصات البابية** Portal lobules تكمن أهمية الفصيصات البابية في وظيفة الإفراز الخارجي للخلايا الكبدية كإفراز الصفراء. تتضمن في المسافة البابية قنية صفراوية في المركز وتتلقى الصفراء من جميع الخلايا الكبدية المحيطة بعكس جريان الدم. يشكل النسيج الكبدي المفرغ للصفراء إلى المسافة البابية شكلاً مثلثياً وتشكل الأوردة المركزية لثلاثة فصيصات كبدية زوايا المثلث.

العنبة الكبدية Liver acinus تشير إلى طبيعة المدد الدموي للخلايا الكبدية وتدرج الأوكسجين من فرع الشريان الكبدي إلى الوُريد المركزي. تحتوي العنبة الكبدية على خلايا كبدية لها شكل بيضاوي أو ألماسي غير منتظم تمتد من منطقتين بابيتين إلى أقرب وريدين مركزيين (الشكل 16-19)، تحصل الخلايا الكبدية الأقرب إلى الشرينات منطقة I على معظم الأوكسجين والمواد الغذائية وتؤدي معظم الوظائف التـي تحتاج إلى الاستقلاب التأكسدي كتصنيع البروتينات. تتلقى الخلايا الكبدية في منطقة III قرب الوريد المركزي أقل كمية أوكسجين ومواد غذائية وهي أماكن مفضلة لتحلل السكر وتشكل الدهون والتحول البيولوجي للأدوية. يحصل في هذه الخلايا تراكم شحمي وهي أكثر الخلايا عرضةً للنخر نتيجة نقص الأوكسجين. يوجد بين المنطقة I وIII منطقة II متداخلة متوسطة تحدث فيها العمليات الاستقلابية. ترتبط النشاطات الأساسية لأي خلية كبدية بتكيف الخلية مع وسطها من خلال محتوى الدم الذي تتلقاه.

تجدد الكبد Liver Regeneration

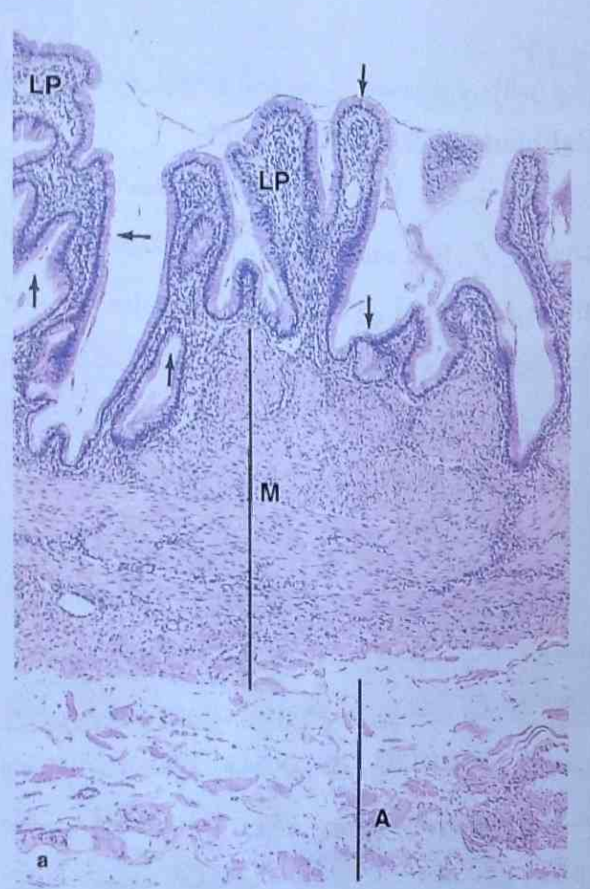
للكبد قدرة قوية على التجدد مقارنة مع الغدد اللعابية والبنكرياس على الرغم من بطء معدل تجدد الخلايا. يؤدي فقدان النسيج الكبدي نتيجة تأثير مواد سامة إلى إثارة انقسام الخلايا الكبدية المتبقية، في عملية تدعى **فرط التنسج التعويضي** Compensatory hyperplasia. يؤدي إزالة جزء من الكبد جراحياً استجابة الخلايا الكبدية بطريقة مشابهة في الفصوص المتبقية. عادة ما يكون النسيج الكبدي المتجدد منتظماً ويبدو على شكل فصوص نموذجية منتظمة ويقوم بوظائف النسيج الكبدي التالف. تتجلى أهمية مقدرة الكبد على التجدد في الإنسان بإمكانية التبرع لشخص مقرب بفص كبـدي واحد عن طريق الجراحـة الزَرْعِيَّة واستعادة



الشكل 16-19: مفاهيم العلاقة بين البنية والوظيفة في الكبد. أشارت الدراسات النسيجية والوظيفية والمرضية إلى ثلاث طرائق لمشاهدة التنظيم الكبدي تبعاً لأنشطة الخلايا الكبدية المختلفة. (**a**) يشير الفصيص الكلاسيكي إلى العلاقة بين البنية والوظيفة والوظيفة الصماوية للخلايا الكبدية التـــي يجري الدم بينها باتجاه الورُيد المركزي. (**b**) يشير الفصيص البابـــي إلى وظيفة الإفراز الخارجي للخلايا الكبدية وجريان الصفراء من ثلاثة فصيصات كلاسيكية باتجاه قناة الصفراء في الثالوث البابـــي (منتصف الشكل). المنطقة المفرغة لكل قناة صفراوية ذات شكل مثلثي تقريباً.
(**c**) تشير العنبة الكبدية إلى اختلاف محتويات الدم من الأوكسجين والمواد الغذائية لمسافات مختلفة على طول الجيبانات. يزود الدم في كل منطقة بابية الخلايا في فصيصين كلاسيكيين أو أكثر ولذا يمكن معرفة نشاط خلية كبدية من خلال مكان توضعها على طول تدرج محتوى الدم من الأوكسجين والمواد الغذائية. تحصل الخلايا حول البابية للمنطقة I على معظم الأوكسجين والمواد الغذائية وتُظهر نشاطاً استقلابياً مختلفاً بشكل عام عن الخلايا الكبدية حول المنطقة المركزية III التـــي تحصل على أقل كمية من الأوكسجين والمواد الغذائية. يمكن فهم العديد من التغيرات المرضية في الكبد بشكل أفضل من منظور العنبات الكبدية.

قناة كبدية يمنى ويسرى
قناة كيسية
قناة كبدية عامة
قناة صفراوية عامة
حويصل الصفراوي
قناة بنكرياسية رئيسة
الأمبولة الكبدية البنكرياسة
الحلمة الاثني عشرية الكبيرة
الاثني عشر

الشكل 16-20: القناة الصفراوية والحويصل الصفراوي. (1) تغادر الصفراء الكبد عن طريق القناة الكبدية اليمنـــى واليسرى التـــي تتحد لتشكل قناة كبدية عامة تتواصل مع القناة الكيسية (قناة مرارية) التـــي تنقل الصفراء من الحويصل الصفراوي. (2) تتحد كلا القناتين (الكبدية العامة والقناة الكيسية) لتشكل القناة الصفراوية العامة. (3) تتحد القناة البنكرياسية الرئيسة مع القناة الصفراوية العامة في منطقة الأمبولة الكبدية البنكرياسية وتدخل جدار الاثنـــي عشر. (4) تختلط العصارة البنكرياسية والصفراوية مع بعضها وتخرج من الحلمة العفجية الرئيسة (حلمة فاتر) إلى لمعة الاثنـــي عشر. تبطن القنوات الحاملة للصفراء بظهارة مكعبة أو أسطوانية منخفضة تدعى الخلايا المبطنة للقنوات الصفراوية مشابهه لخلايا القنيوات الصفراوية في الكبد





الشكل 16-21: الحويصل الصفراوي (المرارة). له بنية شبه كيسية تعمل على تخزين وتركيز الصفراء وتحررها إلى الاثنـــي عشر بعد تناول الطعام. **(a)** يتركب جدار الحويصل الصفراوي بشكل أساسي من طبقة مخاطية ذات طيات كثيفة مكونة من ظهارة أسطوانية بسيطة (أسهم) وصفيحة خاصة (LP) وطبقة عضلية (M) فيها حزم من ألياف عضلية ذات اتجاهات مختلفة لتسهيل إفراغ الحويصل الصفراوي وطبقة برانية (A) تتوضع مقابل الكبد وطبقة مصلية تتوضع في المناطق المكشوفة. تكبير 60، صبغة (H&E). **(b)** صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ بين خلايا متخصصة بامتصاص الماء من خلال الزغيبات القمية (MV) وتحرره إلى الفراغ بين الخلوي (أسهم) على طول الأغشية القاعدية والجانبية ذات الطيات الكثيرة. تؤمن المتقدرات الغزيرة الطاقة اللازمة لعملية الضخ. توجد حبيبات إفرازية (G) متناثرة في قمة الخلية تحتوي على المخاط. تكبير 5600.

الكبد لوظيفته بشكل كامل في الشخص المعطي والمُستقبل.

إضافة إلى مقدرة الخلايا الكبدية على التكاثر تشير الدراسات التجريبية إلى دور الخلايا الجذعية في تجدد الكبد.

الخلايا الجذعية في الكبد هي خلايا بيضاوية الشكل توجد في بداية ظهارة القنيوات الصفراوية قرب المسافات البابية وتعطي كلاً من الخلايا الكبدية والخلايا الظهارية المبطنة للأقنية الصفراوية Cholangiocyte.

التطبيق الطبي

عند استمرار الأذية أو تكررها لفترة زمنية طويلة على الخلايا الكبدية فإن انقسامات الخلايا الكبدية يتبعه زيادة واضحة في كميـة النسيج الضام. بـدلاً من النسيج الكبدي الطبيعي تتشكل عقيدات مختلفة الحجم مكونة من كتلة مركزية غير منتظمة من خلايا كبدية محاطة بكمية كبيرة من نسيج ضام، تدعى هذه الحالة تشمع الكبد Cirrhosis وهي حالة مرضية متطورة وغير قابل للرجوع تسبب فشل كبدي والموت عموماً. ينتشر هذا النوع من التليف في كامل النسيج الكبدي.

يُعد تشمع الكبد النتيجة النهائية للعديد من الحالات التي تُلحق ضرراً نتيجة استمرار أذية الخلايا الكبدية كالإيتانول والعقاقير والمواد الكيميائية والتهاب الكبد الفيروسي (B وC أو D) ومرض الكبد المناعي الذاتي.

معظم حالات الإصابة بتشمع الكبد ناجمة عن أذية الخلايا الكبدية بالكحول نظراً لكون الكحول يستقلب في الكبد. يقوم الكحول باستبدال عملية تجدد خلايا الكبد بآلية غير معروفة لصالح تطور تشمع الكبد.

القناة الصفراوية والحويصل الصفراوي (المرارة)
Gallbladder & Biliary Tract

تجري الصفراء المفرزة من الخلايا الكبدية من خلال القُنيات الدقيقة الصفراوية Bile canaliculi ثم إلى **قنيات صفراوية** Bile ductules وبعدها إلى **قنوات الصفراء** Bile ducts. تندمج هذه البنـــى بشكل تدريجي مشكلة شبكة تتحد لتشكل قناة كبدية Hepatic duct وتستمر القناة الكبدية بعد استقبال **القناة المرارية (القناة الكيسية)** Cystic duct إلى الاثنـــي عشر **كقناة صفراوية عامة** Common bile duct (الشكل 16-20).

تبطن القناة الكبدية والمرارية والصفراوية العامة بغشاء مخاطي يتكون من ظهارة أسطوانية بسيطة وصفيحة خاصة وطبقة تحت مخاطية رقيقة مع بعض الغدد المخاطية في بعض المناطق وتحاط بطبقة رقيقة من العضلات الملساء. تصبح الطبقة العضلية سميكة بالقرب من الاثنـــي عشر وتشكل عاصرة في الجزء الداخلي لجدار الاثنـــي عشر تقوم بتنظيم جريان الصفراء.

التطبيق الطبي

معظم الأورام الخبيثة في الكبد تنشأ من الخلايا الكبدية أو الخلايا المبطنة للأقنية الصفراوية في الأقنية الكبدية. إن حدوث سرطانة (كارسينوما) الكبد مرتبط بالعديد من الاضطرابات المكتسبة مثل التهاب الكبد الفيروسي (B أو C) تشمع الكبد. في الجزء الإفرازي الخارجي من البنكرياس، معظم الأورام تنشأ من الخلايا الظهارية في الأقنية؛ معدل الوفيات من أورام البنكرياس عالية.

الحويصل الصفراوي (المرارة) Gallbladder هو عضو أجوف إجاصي (الشكل 16-20) يلتصق بالسطح السفلي للكبد ويستطيع تخزين 30-50 مل من الصفراء. يتكون جدار الحويصل المراري من غشاء مخاطي مكون من ظهارة أسطوانية بسيطة وصفيحة خاصة وعضلية رقيقة فيها الحزم في الألياف العضلية باتجاهات متعددة وطبقة خارجية برانية أو مصلية (الشكل 16-21). تحتوي المخاطية على الكثير من الطيات والتـــي تبدو واضحة خاصة عندما تكون المرارة فارغة.

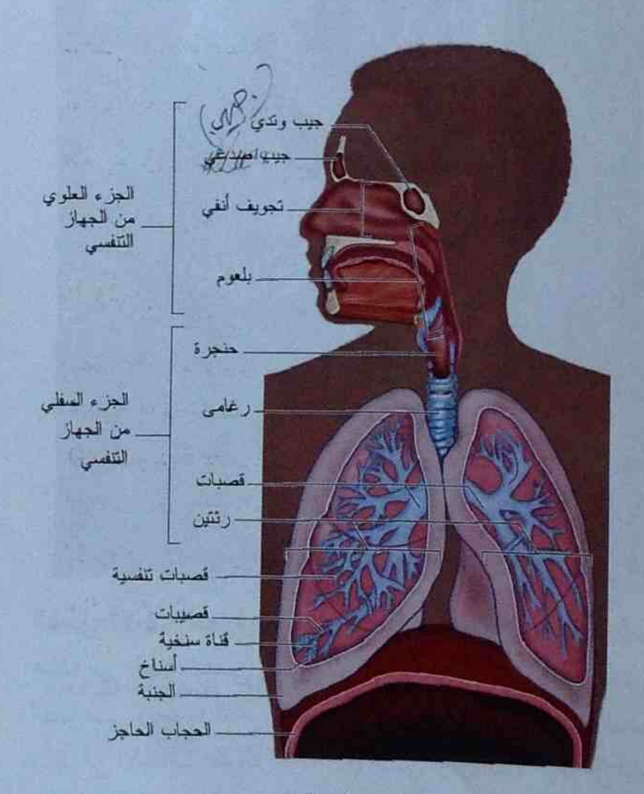
تكثر في الخلايا الظهارية المبطنة متقدرات وزغيبات ومسافات بين خلوية، تؤشر هذه الصفات أنها خلايا امتصاصة نشيطة (الشكل 16-21). تتمثل وظائف الحويصل المراري بتخزين الصفراء وتكثيفها عن طريق امتصاص الماء منها وتحرير الصفراء في الأنبوب الهضمي عند الحاجة. تعتمد هذه العملية على آلية النقل الفاعل لشوارد الصوديوم من خلال ظهارة الحويصل المراري وامتصاص الماء كنتيجة تناضحية لمضخة الصوديوم. يتم تقلص عضلات الحويصل المراري نتيجة هرمون كولي سيستوكينين Cholecystokinin (CCK) المفرز من الخلايا المعوية الصماوية المتوضعة في ظهارة الأمعاء الدقيقة. يُحفز تناول وجبة غنية بالشحوم إلى تحرير هرمون (CCK) من الأمعاء الدقيقة. يؤدي استئصال المرارة نتيجة انسداد أو التهاب مزمن إلى جريان الصفراء من الكبد إلى الأمعاء مباشرة ويترافق مع القليل من العواقب على عملية الهضم.

الجهاز التنفسي The Respiratory System

الظهارة التنفسية
التجويف الأنفي
الشم
الجيوب والبلعوم الأنفي
الحنجرة
الرغامى
الشجرة القصبية والرئة
القصبات
القُصيبات
القُصيبات التنفسية
القنوات السنخية
الأسناخ
تجدد البطانة السنخية
التروية الدموية أعصاب الرئة
الجنبة
الحركات التنفسية

يتضمن الجهاز التنفسي رئتين Lungs وشبكة أنابيب تربط أماكن تبادل الغاز مع الوسط الخارجي. يتحرك الهواء في الرئتين بآلية تهوية مكونة من: القفص الصدري والعضلات الوربية والحجاب الحاجز والمكونات المرنة في النسيج الرئوي. يقسم الجهاز التنفسي تشريحياً إلى قنوات تنفسية علوية وسفلية (الشكل 17-1) بينما يقسم وظيفياً إلى **الجزء الناقل** Conducting portion ويتألف من التجويف الأنفي والبلعوم الأنفي والحنجرة والرغامى والقصبات والقصيبات والقصيبات الانتهائية، **والجزء التنفسي** Respiratory portion (مكان التبادل الغازي) يتكون من القصيبات التنفسية والقنوات السنخية. **الأسناخ** Alveoli هي بنـى شبه كيسية تشكل الجزء الأكبر من الرئتين. تعد الأماكن الرئيسة لوظيفة الرئة أي لتبادل O_2 و CO_2 بين هواء الشهيق والدم.

يقوم الجزء الناقل بوظيفتين أساسيتين: تأمين ممر عبور للهواء من وإلى الرئتين، وتكييف الهواء المستنشق لضمان استمرارية عبوره إلى الرئتين. يكتسب الجزء الناقل البنية الداعمة الصلبة والليونة وقابلية التوسع لوجود الغضروف والألياف الكولاجينية والمرنة والعضلات الملساء.



الشكل 17-1: تشريح الجهاز التنفسي. يقسم الجهاز التنفسي تشريحياً إلى جزء علوي وسفلي بينما يقسم الجهاز التنفسي نسيجياً ووظيفياً إلى جزء ناقل يتكون من الأجزاء التـي تعمل على تكييف الهواء ونقله إلى الرئتين وجزء تنفسي يتم فيه تبادل الغازات ويتكون من القصيبات التنفسية والقنوات السنخية والأسناخ في الرئتين كما يُظهر الشكل أجزاء من مجموعتين من الجيوب المجاورة الأنفية.

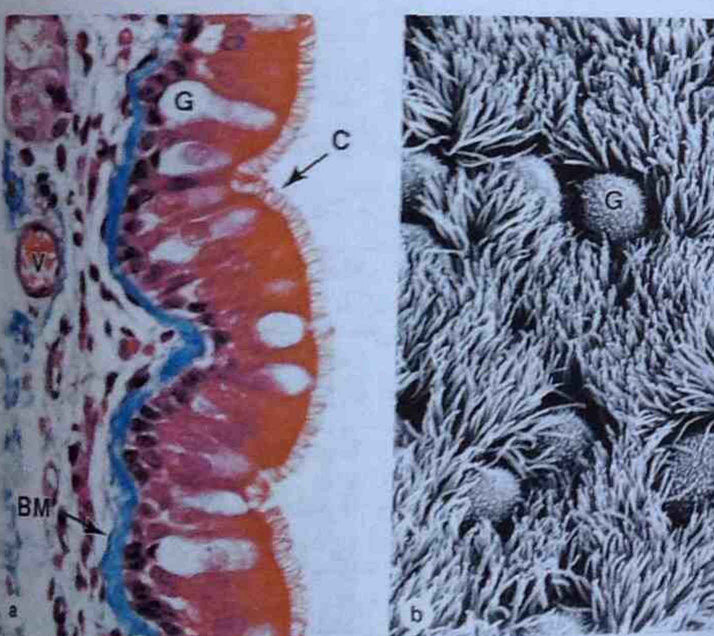
التطبيق الطبي

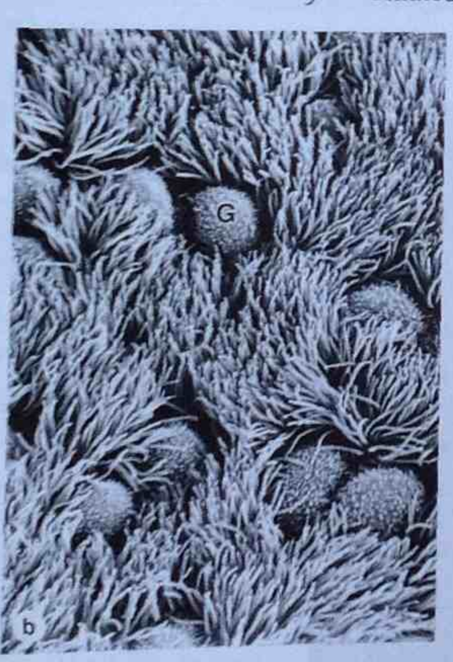
تسبب متلازمة انعدام الحركة الهدبية العقم عند الرجال والتهابات مزمنة في الجهاز التنفسي لكلا الجنسين، نتيجة انعدام حركة الأهداب والسياط. في بعض الحالات تكون ناجمة عن عوز الدينين Dynein، وهو بروتين يوجد بشكل طبيعي في الأهداب ويشارك في حركتها.

الظهارة التنفسية Respiratory Epithelium

يبطن معظم الجزء الناقل بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مهدبة تعرف بالظهارة التنفسية (الشكل 17-2). تتألف هذه الظهارة على الأقل من خمسة أنواع من الخلايا تستند جميعها إلى غشاء قاعدي:

- **خلايا أسطوانية مهدبة** Ciliated columnar cells أكثر الخلايا وجوداً وتحتوي كل خلية على 300 هدب على سطحها العلوي القمي (الشكل 17-2).
- **خلايا كأسية** Goblet cells تكثر في بعض مناطق الظهارة التنفسية (الشكل 17-2)، تحتوي أجزاؤها القمية على حبيبات من بروتينات سكرية مخاطية.
- **خلايا فرشاتية** Brush cells توجد بشكل متناثر ومن الصعوبة تمييزها. خلايا أسطوانية لها سطح قمي صغير يحتوي على خصل من زغيبات قصيرة خشنة (الشكل 17-2c). تحتوي الخلايا الفرشاتية على عناصر توصيل إشارية تشبه تلك الموجودة في الخلايا الذوقية إضافة لاحتوائها على نهايات عصبية واردة إلى سطوحها القاعدية وتعد مستقبلات حسية كيميائية.







الشكل 17-2: الظهارة التنفسية. مثال كلاسيكي على الظهارة الأسطوانية المهدبة المطبقة الكاذبة **(a)** تختلف بنية الظهارة التنفسية في مناطق مختلفة من الجهاز التنفسي ولكن بشكل عام تستند الظهارة التنفسية على غشاء قاعدي سميك (BM). تتكون من العديد من أنواع الخلايا، بعضها أسطواني وبعضها الآخر قاعدي وكلها على اتصال مع الغشاء القاعدي. الخلايا الأسطوانية المهدبة هي الأكثر وجوداً وفي جميع نهاياتها القمية مئات من الأهداب الطويلة القوية (C) التي تؤمن غطاء سميكاً من الأهداب على السطح اللمعي. إن معظم الخلايا الدائرية الصغيرة المستندة على الغشاء القاعدي خلايا جذعية ونسائلها المتمايزة التي تشكل نحو 30% من خلايا الظهارة. توجد أيضاً خلايا لمفاوية داخل ظهارية وخلايا تغصنية ضمن الظهارة التنفسية كما يوجد أيضاً خلايا كأسية مفرزة للمخاط (G) تكثر في الصفيحة الخاصة للأوعية الدموية (V). تكبير 400، صبغة ثلاثي كروم مالوري. **(b)** صورة بالمجهر الالكتروني الماسح تبين السطح اللمعي للخلايا الكأسية بين العديد من الخلايا المهدبة، تكبير 2500. **(c)** صورة بالمجهر الالكتروني الماسح لمنطقة أخرى تكثر فيها الخلايا المخاطية (G) وفي بعض المناطق الأخرى يتراكم المخاط تحت السطح (أسهم). تقوم طبقة المخاط في الظهارة التنفسية بالتقاط معظم الجزيئات الغبارية المحمولة بالهواء والميكروبات بينما تدفع الحركات المستمرة للأهداب المخاط باتجاه الخارج للتخلص منها. تشكل الخلايا الأسطوانية الأخرى نحو 3% فقط من الظهارة التنفسية وهي خلايا فرشاتية (B) تتميز بسطوح قمية صغيرة فيها خصل قصيرة من زغيبات خشنة. تمتلك الخلايا الفرشاتية صفات المستقبلات الكيميائية الحسية وما تزال أهميتها الوظيفية غير مؤكدة تماماً. تكبير 3000.

• **خلايا حبيبية صغيرة** Small granule cells يصعب تمييزها في التحضيرات النسيجية الروتينية، تحتوي على حبيبات متعددة ذات لب كثيف بقطر 100-300 نانوميتر. تشبه الخلايا الفرشاتية في كونها تشكل 3% من الخلايا في الظهارة التنفسية وتعتبر جزءاً من الجهاز العصبي الصماوي المنتشر.

• **خلايا قاعدية** Basal cells هي خلايا دائرية صغيرة تستند على غشاء قاعدي ولا تمتد إلى لمعة الظهارة وهي خلايا جذعية تعطي كافة الأنواع الخلوية الأخرى

التطبيق الطبي

تبطن الأجزاء من تجويف الأنف إلى الحنجرة بظهارة حرشفية مطبقة. تكثر هذه الظهارة في المناطق التي تتعرض بشكل مباشر إلى جريان الهواء أو المعرضة للسحجات الفيزيائية (الآلية) (لسان المزمار والحبال الصوتية والبلعوم الفموي) وتؤمن حماية من التآكل والاحتكاك أكثر من الظهارة التنفسية. تتغير نسبة الخلايا المهدبة إلى نسبة الخلايا الكأسية المخاطية عند المدخنين من أجل التخلص من الجزيئات الزائدة والملوثات الغازية (أول أوكسيد الكربون وغاز الكبريت). على الرغم من تزايد أعداد الخلايا الكأسية المخاطية في ظهارة المدخنين للتخلص السريع من الملوثات إلا أن انخفاض الخلايا المهدبة هو نتيجة استنشاق أول أكسيد الكربون الذي يؤدي إلى انخفاض حركة الطبقة المخاطية ويؤدي غالباً لاحتقان في الطرق الهوائية الأصغر.

التجويف الأنفي Nasal Cavity

يتألف كل من التجويف الأنفي الأيمن والأيسر من جزئين: الجزء الخارجي يمثل الدهليز الأنفي بينما يمثل الجزء الداخلي الحفر أو التجاويف الأنفية. **الدهليز الأنفي** Vestibule يشكل معظم الجزء الأمامي المُتسع في كل تجويف أنفي. يدخل جلد الأنف المنخرين ويتابع مسيره جزئياً إلى الدهليز ويحتوي على الغدد الزهمية والعرقية وأشعار قصيرة وسميكة تدعى **شعيرات الأنف** Vibrissae تعمل على تنقية الهواء المستنشق من الجزئيات. تفقد الظهارة في الدهليز الأنفي طبيعتها الكيراتينية وتتحول إلى ظهارة تنفسية نموذجية قبل الدخول إلى الحفرة الأنفية.

توجد الحفر الأنفية في الجمجمة وهما حجرتان كهفيتان مفصولتان عن بعضهما بالحاجز الأنفي nasal septum العظمي. يمتد من كل جدار جانبي بروزات عظمية شبيهة بالرفوف تدعى **محارات أنفية** Conchae (الشكل 17-1). تغطى المحارة الأنفية الوسطى والسفلية بظهارة تنفسية بينما تغطى المحارة العلوية **بظهارة شمية متخصصة** olfactory epithelium. تساهم الممرات الضيقة بين المحارات في زيادة تكيف الهواء المستنشق من خلال زيادة مساحة سطح الظهارة التنفسية، وتسخين الظهارة التنفسية، وإبطاء وزيادة جريان الهواء. ينتج عن ذلك زيادة الاتصال بين الطبقة المخاطية وتيارات الهواء. يوجد في الصفيحة الخاصة للمحارات ضفائر وريدية كبيرة تدعى **أجسام منتفخة** Swell bodies. تمتلئ الأجسام المنتفخة بشكل مؤقت بالدم كل 20-30 دقيقة في جانب واحد من الحفرة مما يؤدي إلى انتفاخ مخاطية المحارة ويصاحب ذلك انخفاض جريان الهواء. يتوجه معظم الهواء بنفس الوقت إلى الحفرة الأنفية الأخرى مما يسمح للظهارة التنفسية بالشفاء من التجفاف (الجفاف) الحاصل من جريان الهواء.

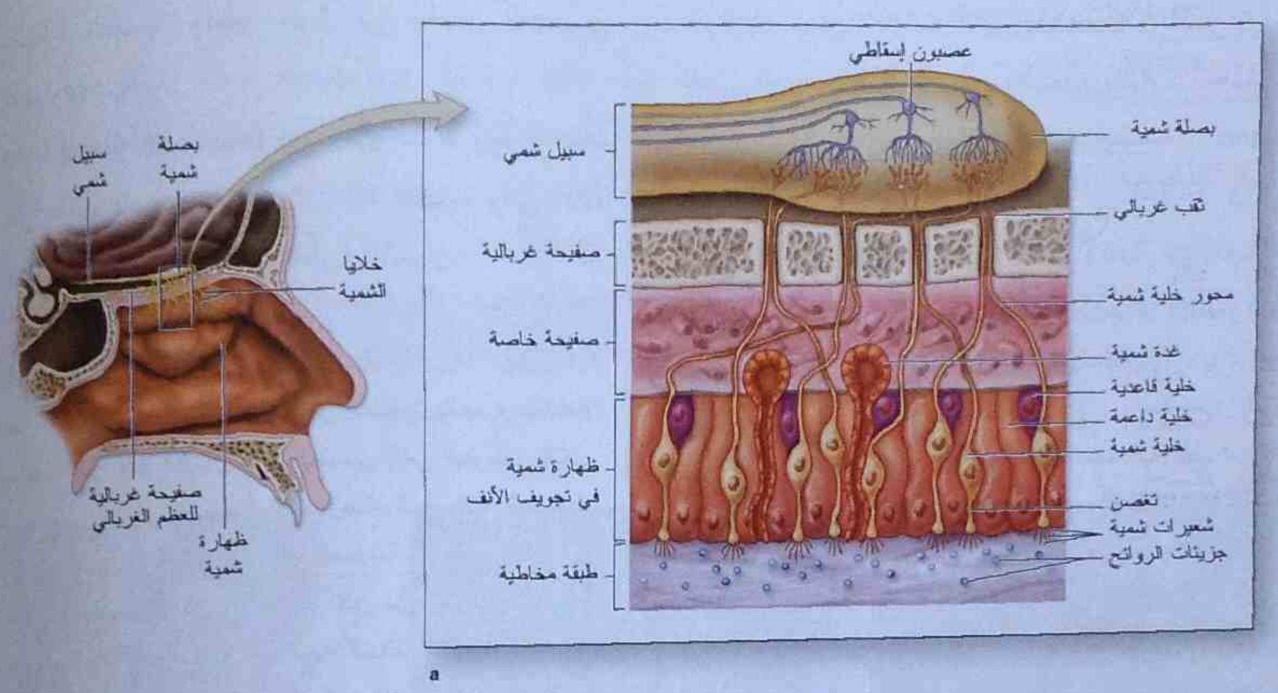
التطبيق الطبي

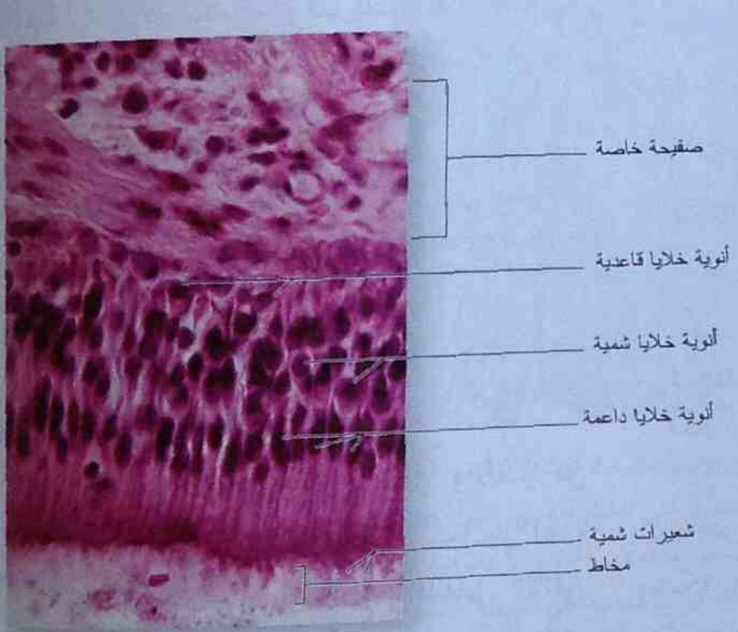
تسبب تفاعلات الحساسية والالتهاب إلى احتقان غير طبيعي في الأجسام المنتفخة في حفرتي الأنف مؤدية إلى تقييد شديد لجريان الهواء. تعزى كثرة حدوث نزوف أنفية إلى كثرة الوُرَيدات ذات الجدران الرقيقة وقربها من سطح الظهارة في الحفر الأنفية.

تحتوي التجاويف الأنفية إضافة إلى الأجسام المنتفخة شبكة وعائية غزيرة ذات تنظيم معقد. تشكل الأوعية الكبيرة شبكة من شبيكات مغلقة بالقرب من سمحاق العظم تخرج منها فروع قوسية تنتهي على السطح. يجري الدم في الأوعية القوسية من المنطقة الخلفية باتجاه معاكس لجريان الهواء المستنشق مما يؤدي لتسخينه سريعاً.

تتمثل الوظيفة الأساسية للجزء الناقل بتكييف وتنظيف وترطيب وتسخين الهواء قبل دخول الهواء إلى الرئتين. تعمل

الشعيرات الأنفية الرطبة بالإضافة إلى الجملة الوعائية الغزيرة في الصفيحة الخاصة والظهارة التنفسية المهدبة المفرزة للمخاط والعديد من الغدد المخاطية والمصلية على تكييف الهواء. عند دخول الهواء الحفرة الأنفية تقوم طبقة المخاط بالتقاط الشوائب الغازية والدقائقية. يشارك المخاط مع الإفرازات المصلية بترطيب الهواء الداخل لحماية بطانة الأسناخ الرقيقة في الرئتين من التجفاف.





الشكل 17-3: الظهارة الشمية. (**a, b**) تغطي الظهارة الشمية جانبـي المحارات (القرينات) العلوية وترسل محاوير من خلال كامل مساحتها التـي تبلغ 10 سم^2 إلى الدماغ عبر ثقوب صغيرة في الصفيحة الغربالية للعظم الغربالي. الظهارة الشمية هي ظهارة مطبقة كاذبة تحتوي على خلايا قاعدية جذعية وخلايا أسطوانية داعمة إضافة إلى عصبونات ثنائية القطب شمية. توجد تغصنات العصبونات في النهايات اللمعية الغشائية لالتقاط جزئيات الروائح. يؤدي ارتباط اللجائن (جزئيات الروائح) بمستقبلاتها إلى زوال الاستقطاب الذي يعبر على طول المحاوير القاعدية إلى البصلة الشمية في الدماغ، تكبير 200، صبغة (H&E).

الشم Smell (olfaction)

تتوضع المستقبلات الكيميائية الشمية في **الظهارة الشمية** Olfactory epithelium في منطقة متخصصة في الغشاء المخاطي للمحارات العلوية التي تتوضع في سقف التجويف الأنفي. تتراوح مساحة المنطقة الشمية 10سم^2 وسماكتها 100 ميكرون في الإنسان. تتكون من ظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة فيها ثلاثة أنواع من الخلايا (الشكل 17-3):

- **خلايا قاعدية** Basal cells خلايا صغيرة لها شكل كروي أو مخروطي تشكل طبقة على الصفيحة القاعدية وهي خلايا جذعية للنموذجيين الخلويين واحدة من الخلايا في قاعدة الظهارة الشمية.
- **خلايا داعمة** Supporting cells خلايا أسطوانية لها قمم أسطوانية عريضة وقواعد ضيقة. يوجد على سطحها الحر زغيبات منغمسة في طبقة سائلة. تقوم الارتباطات بين الخلوية المتطورة جداً بربط الخلايا الداعمة مع الخلايا الشمية المجاورة. ما يزال الدور الداعم لهذه الخلايا غير مفهوم ولكن يكثر فيها القنوات الشاردية وتتمثل وظيفتها في ضرورة المحافظة على بيئة مجهرية لأداء الوظيفة الشمية وبقائها.
- **العصبونات الشمية** Olfactory neuronsعصبونات ثنائية القطب توجد في هذه الظهارة، يمكن تمييزها عن الخلايا الداعمة من خلال أماكن توضع نواها بين الخلايا الداعمة والخلايا القاعدية. تمثل النهاية التغصنية للعصبون الشمي القطب القمي أو اللمعي الذي يحتوي على انتفاخ يشبه المضبة فيه نحو اثني عشر جسم قاعدي. يبرز من الأجسام القاعدية أهداب طويلة غير متحركة ذات خيوط محورية معيبة (غير وظيفية) ولكن تزيد من مساحة السطح لغشاء المستقبلات الكيميائية. تستجيب المستقبلات الكيميائية لروائح المواد من خلال توليد كمون عمل على طول محاوير العصبونات (القطب القاعدي) التي تغادر الظهارة وتتحد في الصفيحة الخاصة كأعصاب صغيرة للغاية تعبر من خلال ثقب الصفيحة الغربالية للعظم الغربالي إلى الدماغ (الشكل 17-3)، وتشكل العصب القحفي الأول والعصب الشمي، وأخيراً تشكل مشابك مع العصبونات الأخرى في البصلة الشمية.

تحتوي الصفيحة الخاصة للظهارة الشمية على غدد مصلية كبيرة تدعى **غدد بومان** Bowman gland تنتج سائلاً متدفقاً حول الأهداب الشمية للسماح بوصول الروائح الجديدة.

التطبيق الطبي

العصبونات الشمية هي من إحدى العصبونات الوحيدة التي يتم استبدالها بشكل منتظم ومستمر نتيجة النشاط التجددي للخلايا الجذعية الظهارية التي تنشأ منها. لهذا السبب عادة ما تكون خسارة حاسة الشم نتيجة الأدخنة السامة أو نتيجة ضرر فيزيائي للظهارة مؤقت. إن حصول أذى في العظم الغربالي في قاعدة الجمجمة قد يسبب قطعاً في المحاوير الشمية وفقدان دائم للشم إذ لم يحصل تجدد محاوري في الصفيحة الغربالية.

الجيوب والبلعوم الأنفي Sinuses & Nasopharynx

الجيوب المجاورة الأنفية هي تجاويف تتواجد على جانبي العظم الجبهي والفك العلوي والغربالي والوتدي للجمجمة (الشكل 17-1). تبطن بظهارة تنفسية رقيقة تحتوي على القليل من الخلايا الكأسية. يوجد في الصفيحة الخاصة غدد قليلة صغيرة تتواصل مع سمحاق العظم. تتصل الجيوب المجاورة للأنف مع تجويف الأنف من خلال ثقوب صغيرة. يخرج المخاط المفرز من هذه التجاويف إلى الممرات الأنفية نتيجة نشاط خلايا الظهارة المهدبة.

التطبيق الطبي

التهاب الجيوب الأنفية هو التهاب في الجيوب يستمر لفترات طويلة من الوقت نتيجة لانسداد فتحات التصريف. يعد التهاب الجيوب المزمن والتهاب القصبات من مكونات متلازمة انعدام الحركة الهدبية التي تتميز بخلل في وظيفة الأهداب.

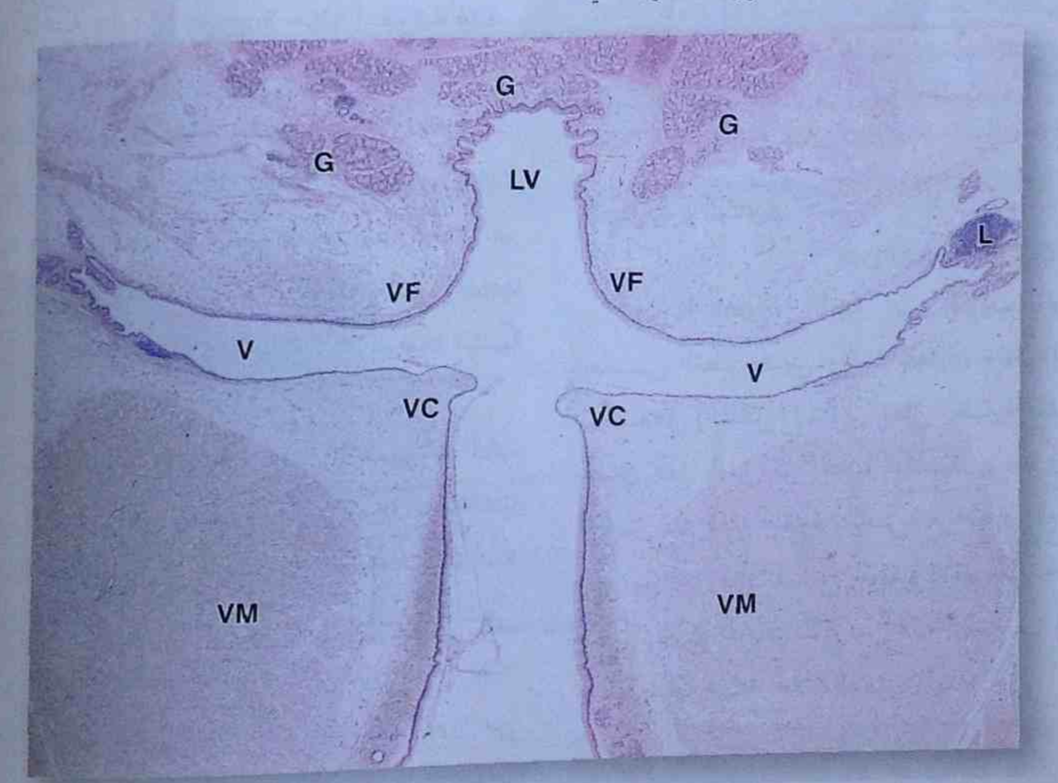
يوجد **البلعوم الأنفي** Nasophaynx خلف التجاويف الأنفية وهو الجزء الأول من البلعوم، يتواصل خلفياً مع

البلعوم الفموي أي الجزء الخلفي من التجويف الفموي (الشكل 17-1). يُبطن البلعوم الأنفي بظهارة تنفسية ويحتوي على لوزة بلعومية أنسية وفتحات جانبية للأنبوب السمعي لكل من الأذن الوسطى.

الحنجرة Larynx

ممر هوائي صلب قصير (4 × 4سم) يصل البلعوم بالرغامى (الشكل 17-1). تُدعم جدران الحنجرة بغضاريف زجاجية (الغضروف الدرقي والحلقي والغضاريف الطرجهارية السفلية) وبغضاريف مرنة صغيرة (لسان المزمار والغضروف القرنـي والاسفينـي والغضاريف الطرجهارية العلوية) جميعها متصلة بأربطة. إضافة لدور الغضاريف في إبقاء الممر الهوائي مفتوحاً فإن حركاتها الناجمة عن العضلات الهيكلية تساهم في إنتاج الصوت في أثناء عملية التصويت. يعمل لسان المزمار كصمام لمنع دخول الطعام المبتلع أو السائل من الدخول إلى الرغامى.

يبرز **لسان المزمار** Epiglottis من طرف الحنجرة العلوي ويمتد إلى البلعوم وله سطحان حنجري ولسانـي. يُغطى كامل السطح اللسانـي والجزء القمي من السطح الحنجري بظهارة حرشفية مطبقة تتحول تدريجياً إلى ظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة في مناطق مختلفة على السطح الحنجري. يوجد تحت الظهارة في الصفيحة الخاصة غدد مصلية ومخاطية.



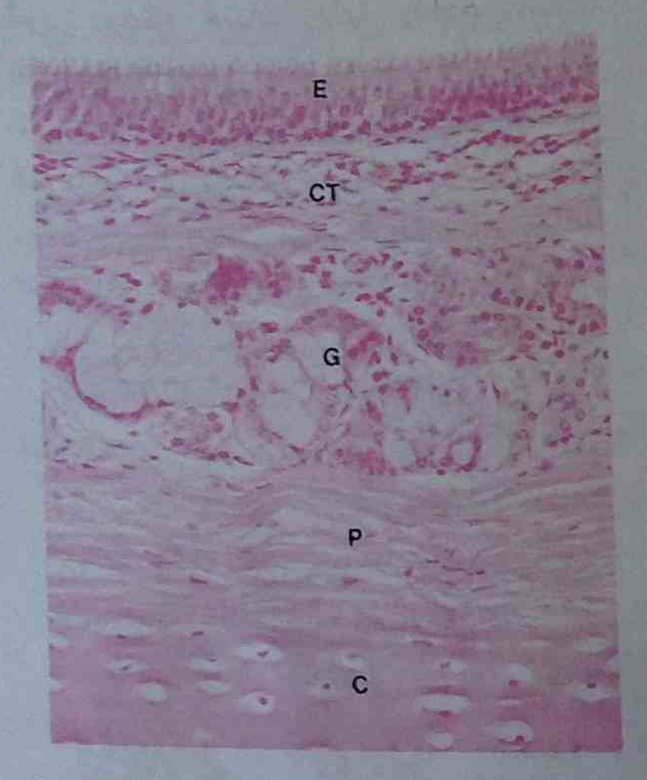
الشكل 17-4 الحنجرة. ممر قصير بين الرغامى والبلعوم. تحتوي جدرانها عضلات مخططة وقطعاً غضروفية تجعل من الحنجرة عضواً متخصصاً بإنتاج الصوت. يبين الشكل صورة مجهرية ذات تكبير منخفض للدهليز الحنجري العلوي (LV) محاط بغدد مصلية مخاطية (G). تبرز الجدران الجانبية في هذه المنطقة كزوج من الطيات العريضة تدعى الطيات الدهليزية (VF). تحتوي هذه الطيات على غدد مخاطية مصلية ونسيج فجوي فيها نسيج لمفاوي مرافق للغشاء المخاطي غالباً مع عقيدات لمفاوية (L). تُغطى بشكل أساسي بظهارة تنفسية بينما مع مناطق قريبة من لسان المزمار تغطى بظهارة مطبقة حرشفية. يوجد تحت كل طية دهليزية كبيرة فراغ ضيق أو بطين (V) يتوضع تحتها زوج آخر من الطيات الجانبية تدعى الطيات أو الحبال الصوتية (VC) وهي تُغطى بظهارة حرشفية مطبقة وتبرز بشكل حاد في اللمعة لتحديد محيط فوهة الحنجرة. تحتوي كل طية على عضلة صوتية مخططة، وبالقرب من السطح رباط صغير مقطوع بشكل عرضي ومن الصعوبة رؤيته هنا. يسبب اختلاف توتر هذه الأربطة الناجم عن تقلص العضلات أصوات مختلفة عند خروج الهواء عبر الحبال الصوتية. تساهم جميع البنـى والفراغات فوق الطيات الصوتية في إضافة ترددات إلى الأصوات وتساعد على التصويت. تكبير 15، صبغة H&E.

يمتد من الطبقة المخاطية للحنجرة تحت لسان المزمار على كلا الجانبين زوجان من الطيات يبرزان في لمعة الحنجرة (الشكل 17-4). الزوج العلوي، **حبالاً صوتية كاذبة أو طيات دهليزية** False vocal cords، تغطى جزئياً بظهارة تنفسية نموذجية تحتها غدد مصلية مخاطية. يشكل زوج الطيات السفلية **حبالاً صوتية حقيقية** True vocal cords أو **طيات صوتية** Vocal folds تُغطى بظهارة حرشفية مطبقة وتحتوي على حزم متوازية من ألياف مرنة (الرباط الصوتـي) وحزم كبيرة من عضلات هيكلية تدعى **العضلات الصوتية** Vocal muscles تلعب دوراً في تنظيم توتر كل حبل صوتـي وأربطته. عندما يندفع الهواء بين الطيات ينتج عنه توتر مختلف في الحبال الصوتية وصدور أصوات مختلفة. تساهم بنـى وفراغات القناة التنفسية فوق الطيات الصوتية في تعديل ترددات الأصوات.

الرغامى Trachea

يبلغ طولها 12-14 سم وتبطن بظهارة تنفسية نموذجية (الشكل 17-5). تحتوي صفيحتها الخاصة على غدد متعددة مصلية مخاطية تنتج مخاطاً مائياً. يوجد في الطبقة تحت المخاطية 16-20 حلقة غضروفية زجاجية لها شكل حرف C لتبقى لمعة الرغامى مفتوحة (الشكل 17-6). توجد النهايات المفتوحة للحلقات الغضروفية على السطح الخلفي للرغامى مقابل المري. تشكل حزم الخلايا العضلية الملساء (**العضلة الرغامية** trachealis muscle) وصفيحة النسيج الليفي المرن الملتصق بسمحاق الغضروف (ما حول الغضروف) جسراً في النهايات المفتوحة للحلقات الغضروفية.

تحاط الرغامى بطبقة برانية. يُسهّل استرخاء العضلة الرغامية في أثناء البلع عبور الطعام من خلال السماح للمري بالبروز في لمعة الرغامى وتمنع الصفيحة المرنة التوسع الشديد للمعة الرغامى في منعكس السعال حيث يؤدي تقلص العضلة الرغامية إلى تضييق اللمعة مسبباً زيادة قوة الهواء المطروح وليونة أكثر للمواد في ممر الهواء.



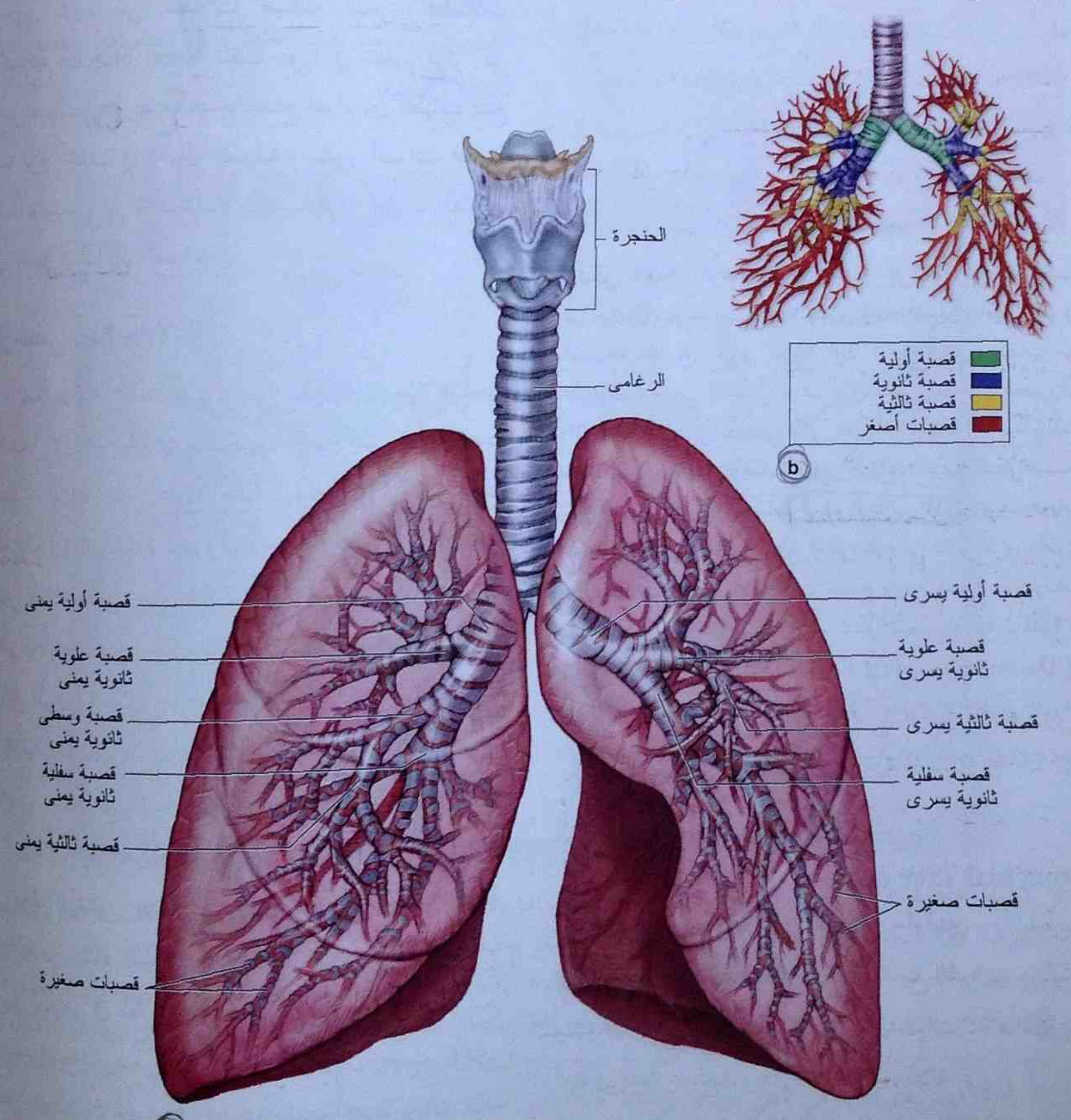
الشكل 17-5: الرغامى. يبطن جدار الرغامى بظهارة تنفسية نموذجية (E) يحدها نسيج ضام (CT) وغدد مصلية مخاطية (G) في الصفيحة الخاصة. تحتوي الطبقة تحت المخاطية على حلقات من غضروف زجاجي له شكل حرف (C) مغطى بسمحاق الغضروف (P). يشكل السائل المخاطي المائي المفرز من الخلايا الكأسية والغدد طبقة تسمح بتحرك الأهداب لدفع الجزيئات الغريبة بشكل مستمر خارج الجهاز التنفسي بوساطة السلم المخاطي الهدبي. توجد فتحات الحلقات الغضروفية على السطح الخلفي للرغامى مقابل المري وتحتوي على عضلات ملساء ونسيج مرن تسمح بتوسع (تمدد) لمعة الرغامى عندما تعبر قطع طعام كبيرة المري. يؤدي تقلص العضلة الرغامية في الفتحة الخلفية التـي تشبه حرف C في أثناء منعكس السعال إلى تضيق لمعة الرغامى وخروج قوي للهواء وتحرك المخاط في الممرات الهوائية. تكبير 50، صبغة H&E.

الشجرة القصبية والرئة
Bronchial Tree & Lung

تنقسم الرغامى إلى **قصبتين أوليتين** (أساسيتين) Primary bronchi تدخلان سرة الرئة مع الشرايين والأوردة والأوعية اللمفاوية. بعد دخول القصبات الأساسية إلى الرئتين تسير سفلياً وخارجياً معطية ثلاثة فروع في الرئة اليمنـى وفرعين في الرئة اليسرى تدعى **القصبات الثانوية (الفصية)** Secondary (lobar) bronchi ويزود كل منهما فصاً رئوياً واحداً (الشكل 17-6). تنقسم القصبات مرة

أخرى مشكلة **قصبات ثالثية (قطعية)** Tertiary (segmental) bronchi. تشكل كل قصبة ثالثية مع فروعها الأصغر **قطعة قصبية رئوية** Bronchopulmonary segment تحتل مايقارب 10-12% من كل رئة بما فيها محفظتها المكونة من نسيج ضام ومددها الدموي. يسمح وجود مثل هذه القطع الرئوية سهولة الاستئصال الجراحي للنسيج الرئوي المريض دون التأثير على النسيج الرئوي المجاور.

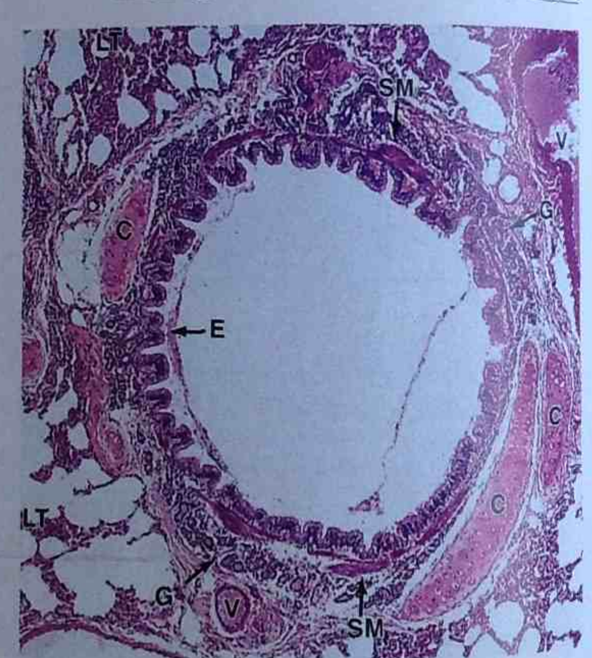
تعطي القصبات الثالثية فروعاً قصبية أصغر تنتهي بفروع انتهائية تدعى **القُصيبات** Bronchioles. تدخل كل قُصيبة فصيصاً رئوياً وتتفرع فيه إلى **5-7 قُصيبة انتهائية** Terminal bronchioles. تمتلك الفصيصات الرئوية شكلاً هرمياً، قمته باتجاه السرة. يحاط كل فصيص بحاجز رقيق من نسيج ضام أكثر وضوحاً في الجنين وتكون هذه الحواجز غالباً غير كاملة عند البالغين وينتج عنها تحديد غير واضح للفصيصات. بالانتقال من القصبات الصغيرة والقصيبات باتجاه الجزء التنفسي تصبح البنية النسيجية للظهارة والصفيحة الخاصة تدريجياً أكثر بساطة.



الشكل 17-6: الشجرة القصبية. تتفرغ الرغامى تفرعاً ثنائياً إلى قصبة أولية يسرى وقصبة أولية يمنـــى وتدخل من سرة الرئة على الجانب الخلفي مع الأوعية الدموية واللمفاوية والأعصاب الرئوية **(a)** تنقسم كل قصبة ضمن الرئة فيما بعد إلى فروع كثيرة لتشكل شجرة قصبية وهو الجزء الأخير من الجزء الناقل للهواء **(b)** رسم تخطيطي يوضح دليلاً ملوناً عن التفرعات الأساسية للشجرة القصبية.

القصبات Bronchi

تتفرع كل قصبة أساسية إلى تفرعات متكررة تتفرع بدورها إلى تفرعات أصغر حتـــى تصل إلى ما يقارب 5مم. تشبه البنية النسيجية للقصبات نظريتها في الرغامى باستثناء توضع العضلات الملساء والغضروف (الشكل 17-7). في القصبات الأساسية تحيط الحلقات الغضروفية بكامل لمعة القصبة وكلما تناقص قطر القصبات تُستبدل الحلقات الغضروفية بصفائح أو جزر من غضروف زجاجي منعزلة. تكثر أيضاً الغدد المخاطية والمصلية التـــي تفتح قنواتها في اللمعة. يوجد تحت الظهارة في الصفيحة الخاصة طبقة من عضلات ملساء مكونة من حزم متقاطعة تتوزع بترتيب لولبـــي (الشكل 17-7 و17-8) تصبح واضحة في الفروع القصبية الصغيرة. يؤدي تقلص طبقة العضلات الملساء إلى وجود طيات في مخاطية القصبة في الشرائح النسيجية.



الشكل 17-7: القصبة الثالثية (القطعية). مقطع عرضي لقصبة كبيرة مبطنة بظهارة تنفسية (E) والمخاطية ذات طيات نتيجة تقلص عضلاتها الملساء (SM). يحاط جدار الشجرة القصبية في هذه المرحلة بالعديد من قطع الغضروف الزجاجي (C) ويحتوي على العديد من الغدد المخاطية المصلية (G) في تحت المخاطية والتـــي تفضي إلى اللمعة. يوجد في النسيج الضام المحيط بالقصبة شرايين وأوردة (V) تتفرع إلى فروع أصغر وأصغر كلما اقتربنا من القصيبات التنفسية. تحاط جميع القصبات بنسيج رئوي مميز (LT) يبدو كمسافات فارغة عديدة من أسناخ رئوية، تكبير 56، صبغة H&E.

تحتوي الصفيحة الخاصة على ألياف مرنة تكثر فيها الغدد المصلية والمخاطية (الشكل 17-8) تفتح قنواتها في اللمعة. يوجد العديد من الخلايا اللمفاوية في الصفيحة الخاصة وبين الخلايا الظهارية، كما تكثر العقيدات اللمفاوية بشكل خاص في نقاط تفرع الشجرة القصبية. تكثر أيضاً الألياف المرنة والعضلات الملساء والنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية نسبياً كلما صغرت القصبات وانخفضت كمية النسيج الضام والغضروف.

القُصيبات Bronchioles

ممرات هوائية داخل فصيصية، يبلغ قطرها 5 مم أو أقل، تشكلت بعد التفرع العاشر للقصبات. لا تحتوي على نسيج غضروفي أو غدد في مخاطيتها (الشكل 17-9). تبطن القصيبات الكبيرة بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مهدبة ولكن يتناقص ارتفاعها وتعقيداتها لتصبح ظهارة أسطوانية أو مكعبة بسيطة مهدبة في القصيبات الانتهائية الصغيرة. تختفي الخلايا الكأسية في الظهارة في أثناء هذا التحول. تحتوي ظهارة القصيبات الانتهائية على العديد من خلايا أسطوانية أخرى تدعى **الخلايا القصيبية ذات الإفراز الخارجي** Exocrine bronchiolar cells يطلق عليها عادة **خلايا كلارا** Clara cell (الشكل 17-10). تتميز هذه الخلايا بنشاطها الانقسامي وإفراز مكونات العامل الفعال بالسطح ولها العديد من الوظائف الدفاعية. توجد أيضاً خلايا صماوية عصبية متناثرة (الفصل 20) تنتج السيروتينين وببتيدات أخرى تساعد في التحكم بتوتر العضلات الملساء الموضعية. توجد في بعض القُصيبات في المستويات العليا من الشجرة القصبية تجمعات من خلايا مشابهة تدعى **أجسام ظهارية عصبية** Neuroepithelial bodies تُعصب بألياف حسية ذاتية، يعمل بعضها على ما يبدو كمستقبلات حسية كيميائية تتحس مستوى الأوكسجين في الهواء. توجد خلايا جذعية ظهارية ضمن هذه التجمعات الخلوية.

تحتوي الصفيحة الخاصة بشكل أساسي على عضلات ملساء وألياف مرنة. يخضع النسيج العضلي في القصبات والقصيبات لتأثير العصب المبهم (الحائر) والجهاز العصبـــي

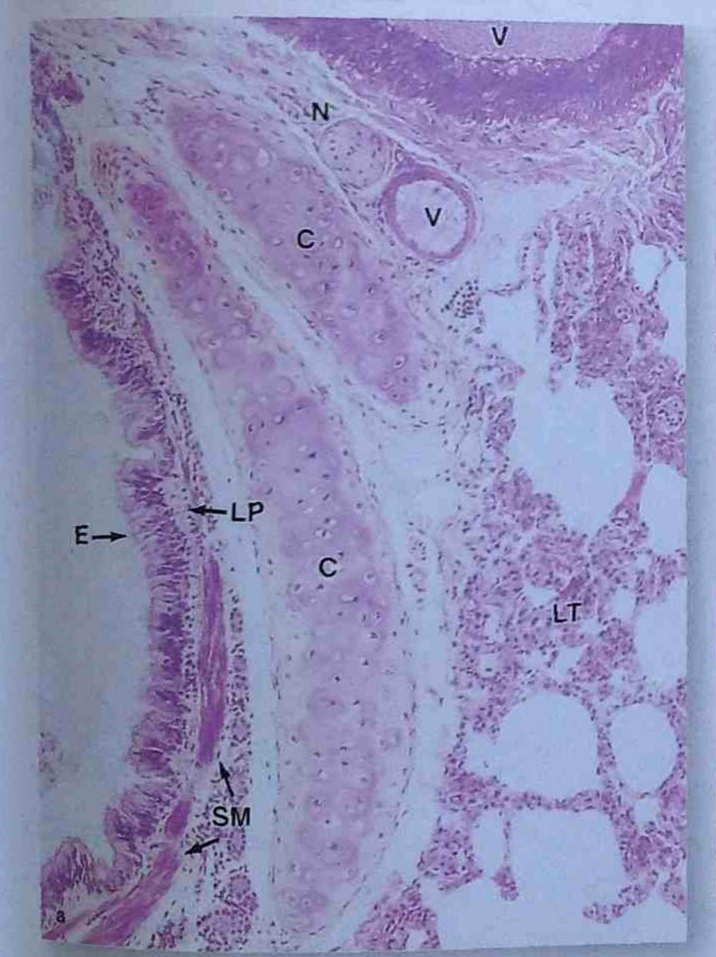
الودي إضافة إلى تأثير ببتيدات صماوية عصبية. عند تنبيه العصب المبهم يتناقص قطر القصبات والقُصيبات بينما يؤدي التنبيه العصبـــي الودي إلى تأثير معاكس.

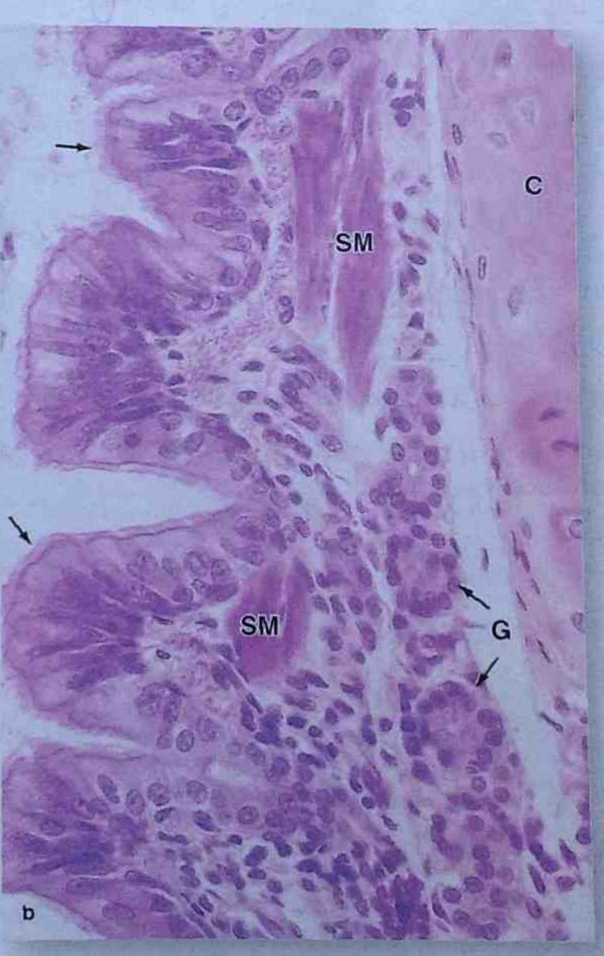
التطبيق الطبي

إن زيادة قطر القصيبات استجابة لتنبيه الجهاز العصبي الودي يفسر استخدام النورأدرينالين والعقاقير المنبهه للجهاز العصبي الودي لدورها في استرخاء العضلات في نوبات الربو الملساء وبالتالي تبدو الطبقة العضلية في القصيبات متطورة أكثر ما هو عليه الحال في القصبات عند مقارنة سماكة جدار القصبات والقصيبات لذا يعتقد بأن زيادة مقاومة الممر الهوائي في حالة الإصابة بالربو ناجمة بشكل أساسي عن تقلص العضلات الملساء في القصيبات.

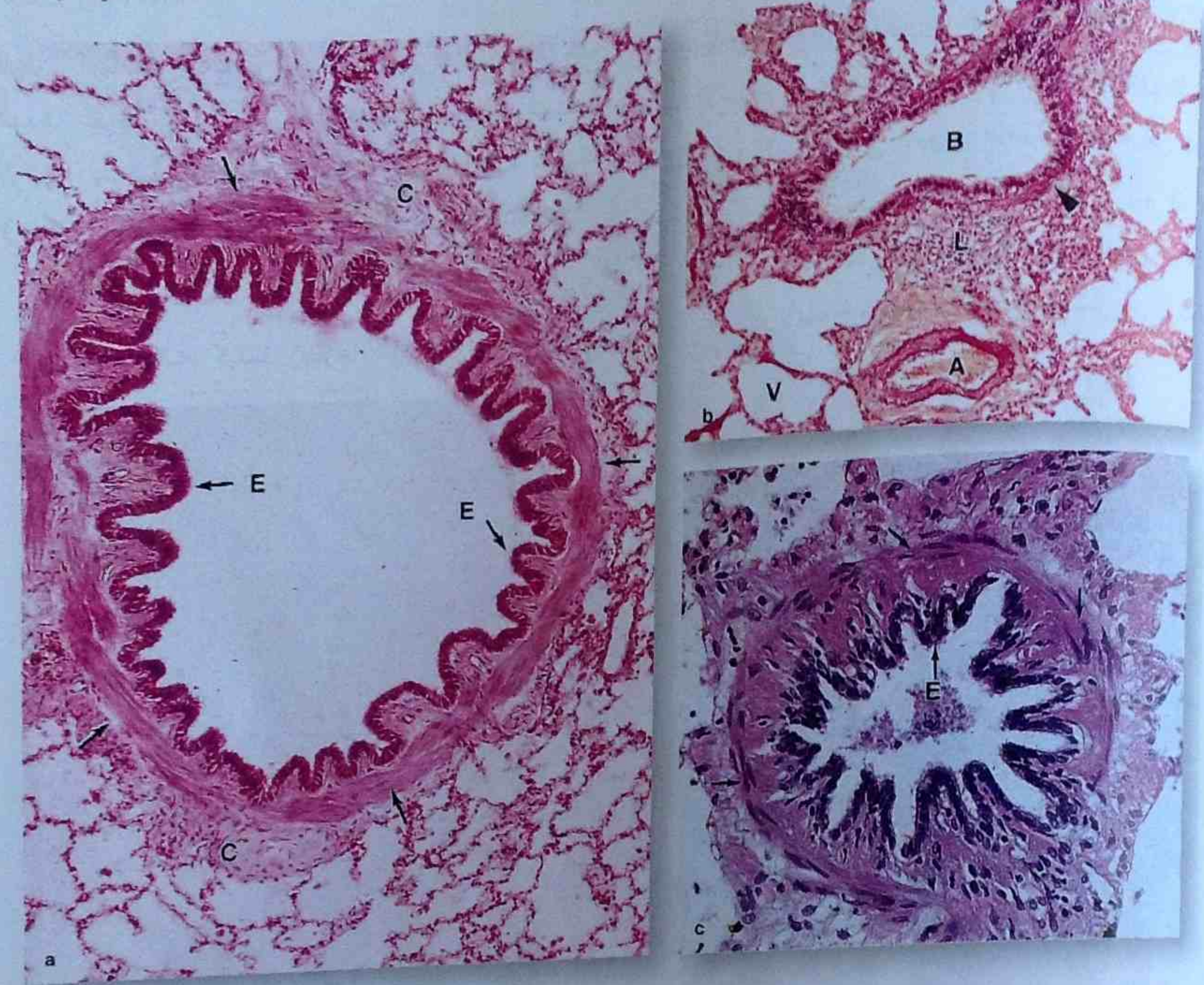
القُصيبات التنفسية Respiratory Bronchioles

تتفرع القصيبات الانتهائية إلى فرعين أو أكثر من **قصيبات تنفسية** تعمل كمناطق تحول بين الجزء الناقل والتنفسي (الشكل 17-11). تمتلك مخاطية القصيبات التنفسية بنية مشابهة للقصيبات الانتهائية باستثناء جدرانها المتقطعة بالعديد من الأكياس السنخية التـــي يتم فيها تبادل الغازات. تبطن أجزاء القصيبات التنفسية بظهارة مكعبة مهدبة وخلايا كلارا إلا أن حواف الفتحات السنخية مبطنة بخلايا مسطحة (خلايا رئوية نمط I). بالانتقال إلى الأجزاء القاصية من القصيبات التنفسية يزداد عدد الأسناخ بشكل كبير وتتناقص المسافة بين الأسناخ. تبطن القصيبات التنفسية





الشكل 17-8: الجدار القصبـــي. (**a**) صورة مجهرية لقصبة بالتكبير العالي تبين ظهارة (E) أسطوانية مهدبة مطبقة كاذبة فيها القليل من الخلايا الكأسية. تحتوي الصفيحة الخاصة (LP) على طبقة مميزة من العضلات الملساء (SM) تحيط بكامل القصبة. الطبقة تحت المخاطية هي مكان وجود النسيج الغضروفي الداعم (C) والطبقة البرانية تحتوي على أوعية دموية (V) وأعصاب (N). يحيط نسيج الرئة (LT) مباشرة بالطبقة البرانية للقصبة. تكبير 140، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية لظهارة قصبة صغيرة الحجم، تتكون من خلايا أسطوانية لها أهداب (أسهم) وعدد قليل من الخلايا الكأسية. تحتوي الصفيحة الخاصة على عضلات ملساء (SM) وغدد مصلية صغيرة (G) قريبة من الغضروف (C). تكبير 140، صبغة H&E.



الشكل 17-9: القصيبات. الفروع القصبية الأقل قطراً أقل من 5 مم خالية من الغضروف الداعم وتدعى القُصيبات (**a**) قصيبة كبيرة تحتوي على ظهارة تنفسية ذات طيات مميزة (E) وعضلات ملساء واضحة (أسهم) مدعومة بنسيج ضام ليفي (C) دون غدد. تكبير 140، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية ملونة يملون الألياف المرنة تبين المحتوى العالي المرن وعضلات ملساء (رأس السهم) مرافقة لقصيبة صغيرة الحجم (B) تتكون ظهارتها من خلايا أسطوانية بسيطة. توجد ألياف مرنة داكنة اللون في الغلالة الوسطى للشريان الكبير (A) وبشكل أقل في الوريد القريب من الشريان (V). يحتوي النسيج الضام على العديد من الخلايا اللمفاوية (L) التابعة للنسيج اللمفاوي المرافق للمخاطية والعقيدات اللمفاوية شائعة في هذا المستوى. تكبير 180. (**c**) تتغير الظهارة في القصيبات الصغيرة جداً إلى ظهارة أسطوانية منخفضة (E) وتتضمن العديد من الخلايا العضلية الملساء (أسهم) التـي تشكل جزءاً كبيراً من الجدار. تكبير 300، صبغة H&E.

بين الأسناخ بخلايا ظهارية مكعبة مهدبة بينما تكون غير مهدبة في الأجزاء القاصية. يوجد تحت الظهارة نسيج ضام مرن وعضلات ملساء.

القنوات السنخية Alveolar ducts

يزداد عدد الفتحات السنخية بشكل تدريجي في جدر القُصيبات على طول الأجزاء القاصية للقصيبات التنفسية. تتفرع القصيبات التنفسية إلى أنابيب تدعى **القنوات السنخية** تُحَدّد بشكل كامل بثقوب الأسناخ (الشكل 17-12). تبطن القنوات السنخية والأسناخ بخلايا حرشفية رقيقة جداً،

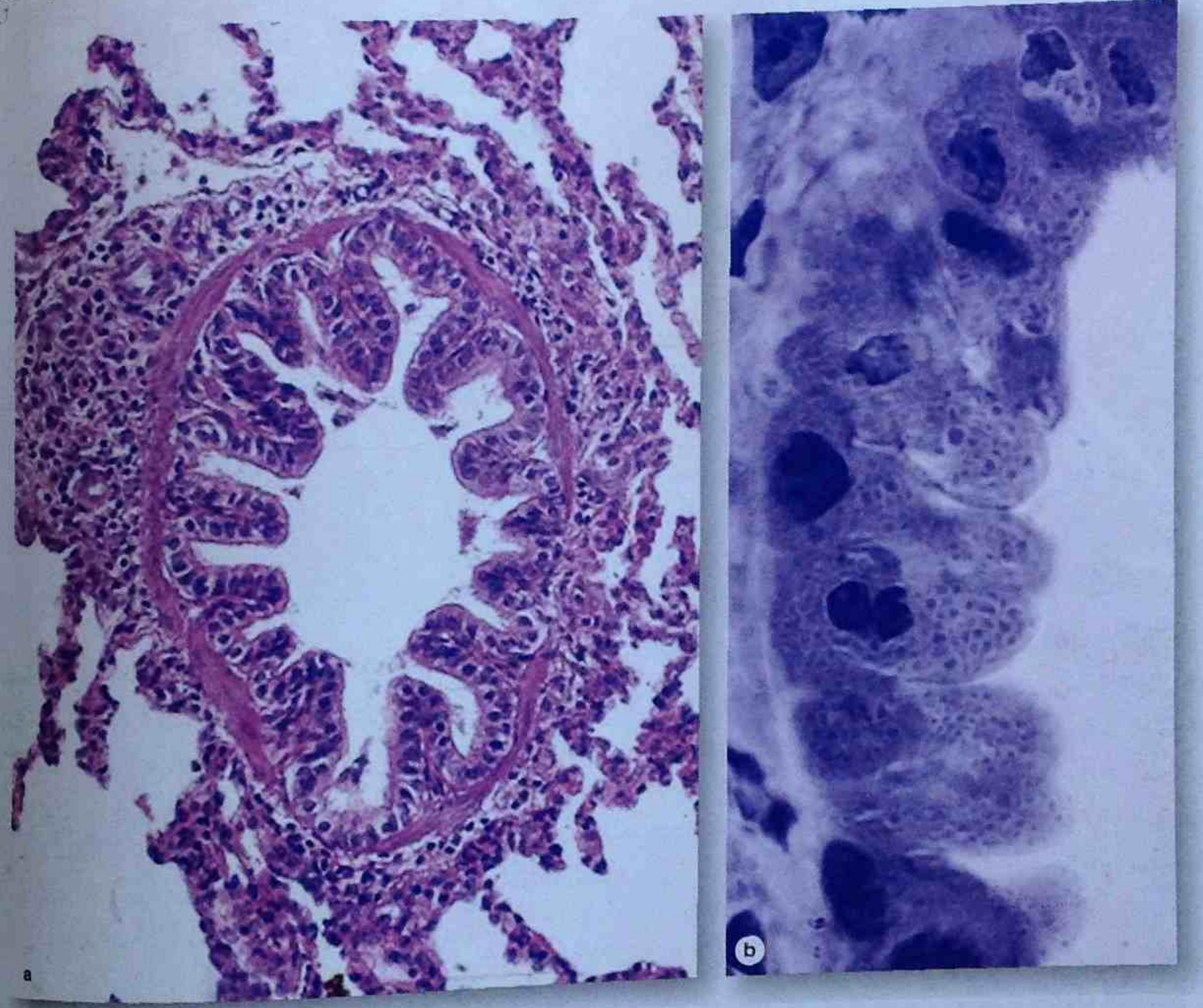
يوجد في الصفيحة الخاصة المحيطة بحواف الأسناخ شبكة دقيقة من خلايا عضلية ملساء تختفي في النهايات القاصية للقنوات السنخية. يؤمن المطرق الغنـي بالألياف المرنة والكولاجينية الدعم الوحيد للأسناخ وقنواتها السنخية.

تفتح القنوات السنخية بأذينات Atria كيسين سنخيين أو أكثر (الشكل 17-12). تشكل الألياف الشبكية والمرنة شبكة تُحيط بالفتحات الأذينية **والأكياس السنخية** Alveolar sacs والأسناخ. تمنح الألياف المرنة الأسناخ القدرة على التمدد في أثناء الشهيق والتقلص المنفعل في أثناء

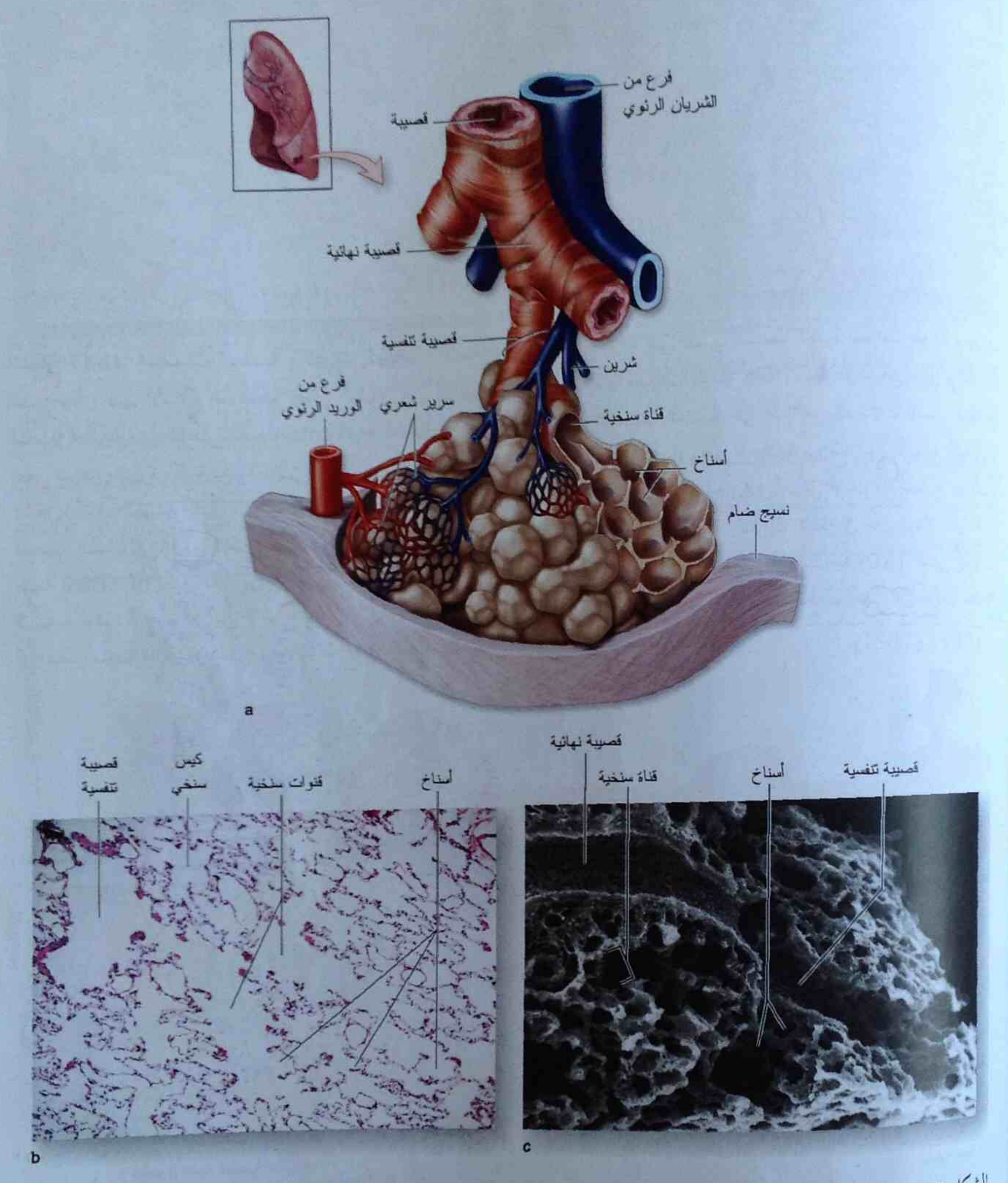
الزفير، كما تمنح الألياف الشبكية الدعم للأسناخ لذا تمنع تمددها المفرط وإصابة الشعيرات الدموية والحواجز السنخية الرقيقة. يساهم كلا النوعين من الألياف (الشبكية والمرنة) في تأمين مكان شبكة الشعيرات الدموية حول كل السنخ.

الأسناخ Alveoli

انغمادات شبه كيسية (قطرها نحو 200 ميكرون) في القصيبات التنفسية والقنوات السنخية والأكياس السنخية. إن الأسناخ مسؤولة عن البنية الاسفنجية للرئتين (الشكل 17-11 و17-12) وهي جيوب صغيرة مفتوحة من جانب واحد تشبه أقراص النحل في خلية النحل. يتم في هذه البنـى شبه الفنجانية تبادل O_2 وCO_2 بين الدم والهواء. إن بنية جدران الأسناخ متخصصة لزيادة الانتشار بين الوسطين

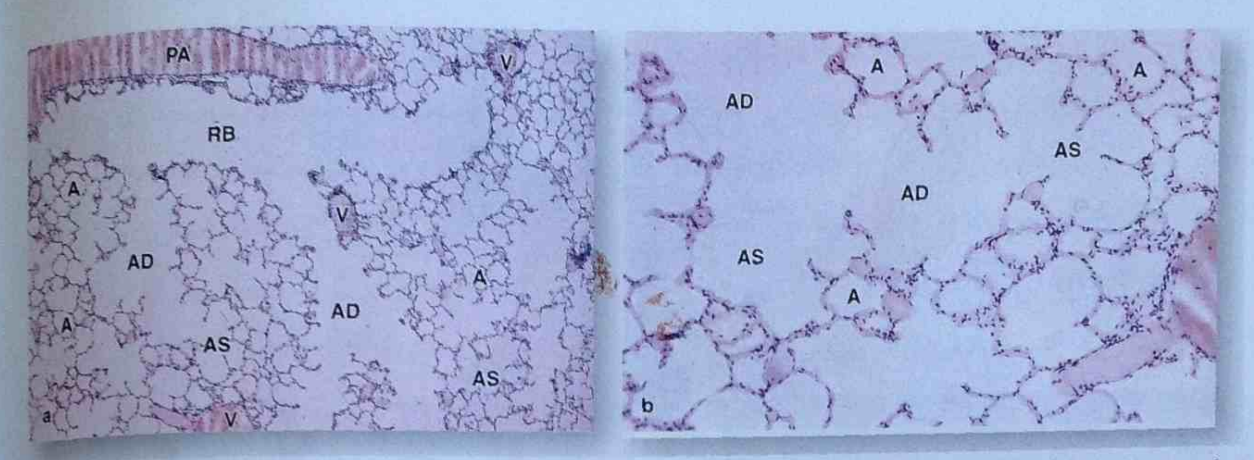


الشكل 17-10 القصيبات الانتهائية وخلايا كلارا. تدعى الأجزاء الأخيرة من الجهاز الناقل للهواء قبل أماكن تبادل الغازات بالقصيبات الانتهائية والتـي عادة ما يكون قطرها من 1-2 مم. **(a)** مقطع عرضي لقصيبة انتهائية فيها طبقة أو طبقتان من الخلايا العضلية الملساء. تحتوي الظهارة على خلايا مكعبة مهدبة والعديد من الخلايا الأسطوانية المنخفضة غير المهدبة، تكبير 300، صبغة PT. **(b)** تحتوي خلايا كلارا غير المهدبة ذات القمم البارزة على هيولى قمية فيها حبيبات يمكن مشاهدتها بشكل واضح في المقاطع البلاستيكية، يعزى تسمية خلايا كلارا إلى عالم النسيج ماكس كلارا الذي اكتشف لأول مرة هذه الخلايا عام 1937 ولهذه الخلايا العديد من الوظائف المهمة: إفراز مكونات العامل الفعال بالسطح التـي تعمل على خفض توتر السطح ويساعد في منع انعلاق القصيبات، وإنتاج أنزيمات تساعد في تفكك (تحلل) المخاط موضعياً، وتعمل مجموعة أنزيم سيتوكروم P450 في الشبكة الملساء في هذه الخلايا على إزالة السمية للمواد الخطيرة في الهواء، وتقوم خلايا كلارا بالإضافة إلى ما سبق بوظيفة دفاعية لكونها تنتج الجزء الناقل للغلوبيولين المناعي IgA إلى اللمعة القصيبية، وإفراز أنزيمات أخرى والليزوزيم المضادة للجراثيم والفيروسات، وإفراز العديد من السيتوكينات التـي تعمل على تنظيم الاستجابات الموضعية. توجد في القصيبات أيضاً خلايا نشيطة انقسامياً تشمل خلايا جذعية في الظهارة القصيبية. تكبير 500، صبغة PT.

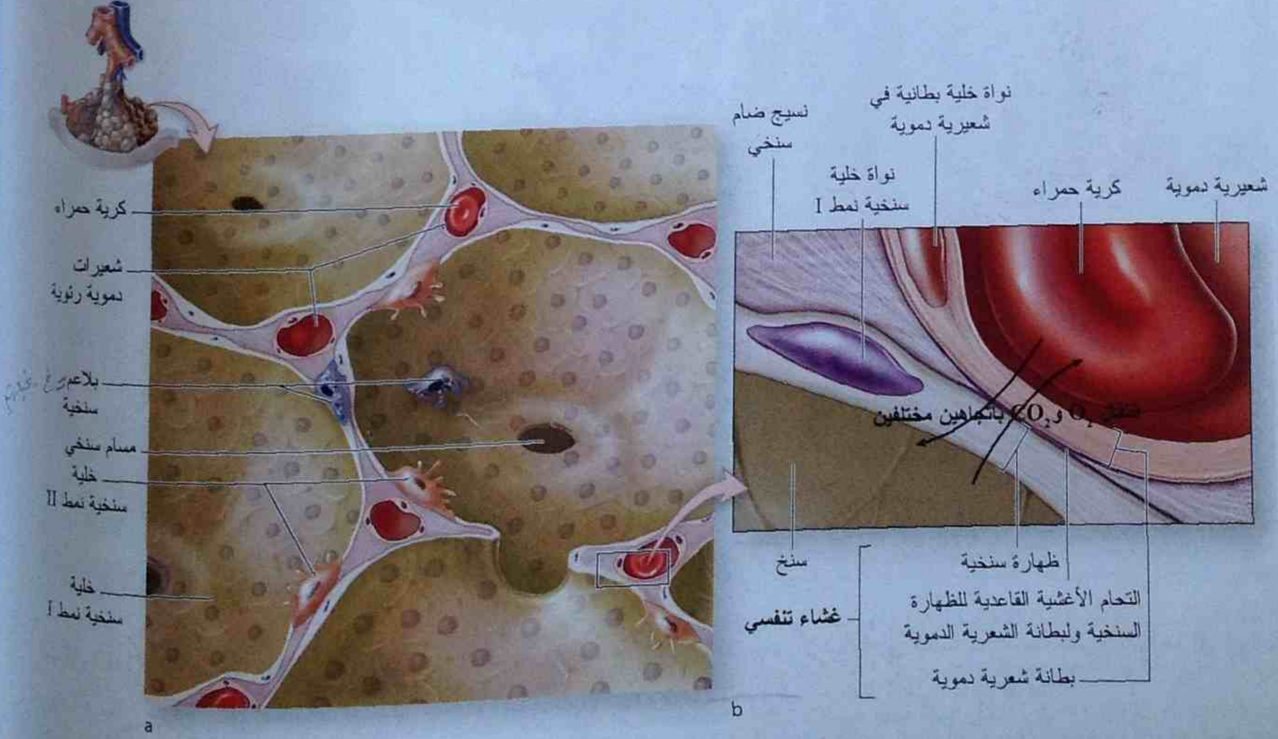


الشكل 17-11: القصيبات الانتهائية والقصيبات التنفسية والأسناخ. تتفرغ القصيبات الانتهائية إلى قصيبات تنفسية تتفرع بدورها إلى قنوات سنخية وأسناخ مفردة. تشبه القصيبات التنفسية صفات القصيبات الانتهائية ماعدا وجود أسناخ متناثرة على كامل طولها.

(**a**) رسم تخطيطي يوضح العلاقة بين تفرع القصيبات وتفرع الأوعية الدموية الرئوية المرافقة للقصيبات وأيضاً طبقة كثيفة من تفرع الشعيرات الدموية التي تحيط بكل سنخ من أجل عملية تبادل الغاز بين الدم والهواء. (**b**) صورة مجهرية تبين طبيعة تفرع القصيبات بمنظر ثنائي الأبعاد، تكبير 60، صبغة H&E. (**c**) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح تبين بالأبعاد الثلاثية ارتباط الأسناخ للقصيبات الانتهائية والتنفسية.



الشكل 17-12: القصيبات التنفسية والقنوات السنخية والأسناخ. يحتوي نسيج الرئة على بنـى اسفنجية لكثرة الممرات الهوائية والجيوب التـي يطلق عليها الأسناخ (**a**) مقطع نموذجي لنسيج رئوي يحتوي على قصيبات بعضها قصيبات تنفسية (RB) مقطوعة بشكل طولي وكما يبين استمرارية تفرعها إلى قنوات سنخية (AD) وأكياس سنخية (AS). لاحظ احتواء القصيبات التنفسية على طبقة من العضلات الملساء المبطنة في بعض المناطق بظهارة مكعبة بينما تحتوي الأقنية السنخية على سلاسل متناثرة من العضلات الملساء وظهارة مكونة من سلاسل للأسناخ المتجاورة. تشكل الألياف العضلية الملساء ما يشبه العاصرة وتبدو كعقدة بين الأسناخ المجاورة. تفتح جميع الأسناخ (**A**) بأكياس أو قنوات سنخية. تصاحب القصيبة التنفسية فرعاً رقيق الجدار من الشريان الرئوي (PA) بينما تسلك فروع الوريد الرئوي (V) مسارات مختلفة في متن الرئة، تكبير 14، صبغة H&E. (**b**) تكبير عالٍ يبين العلاقة بين العديد من الأسناخ الدائرية الشكل رقيقة الجدران (A) والقنوات السنخية (AD). تنتهي القنوات السنخية بعنقود أو عنقودين من الأسناخ تدعى الأكياس السنخية (AS). الأسناخ المبينة في هذا الشكل لا تمتلك فتحات تفضي إلى قنوات سنخية أو أكياس سنخية لها اتصالات في مستويات متاخمة في مقاطع نسيجية أخرى، تكبير 140، صبغة H&E



الشكل 17-13: الأسناخ والحاجز الدموي الهوائي. يحدث تبادل الغازات بين الهواء والدم من خلال حاجز غشائي يوجد بين جميع الأسناخ والشعيرات الدموية المحيطة بها. تقدر المساحة الكلية للحاجز الدموي الهوائي في كل رئة بما يقارب 70 م^2 (**a**) رسم تخطيطي يبين العلاقة بين الشعيرات وسنخين أو أكثر لها شكل الكيس. (**b**) يتكون الحاجز الدموي الهوائي من الخلية السنخية نمط I والخلية البطانية للشعيرية الدموية وأغشيتهما القاعدية الملتحمة. ينتشر الأكسجين من الهواء السنخي إلى الشعيرة الدموية بينما ينتشر ثانـي أوكسيد الكربون بالاتجاه المعاكس. تغطى بطانة الأسناخ بطبقة من العامل الفعال بالسطح (ليست مبينة هنا) والذي يعمل على خفض توتر السطح السائلي ومنع انغلاق الأسناخ.

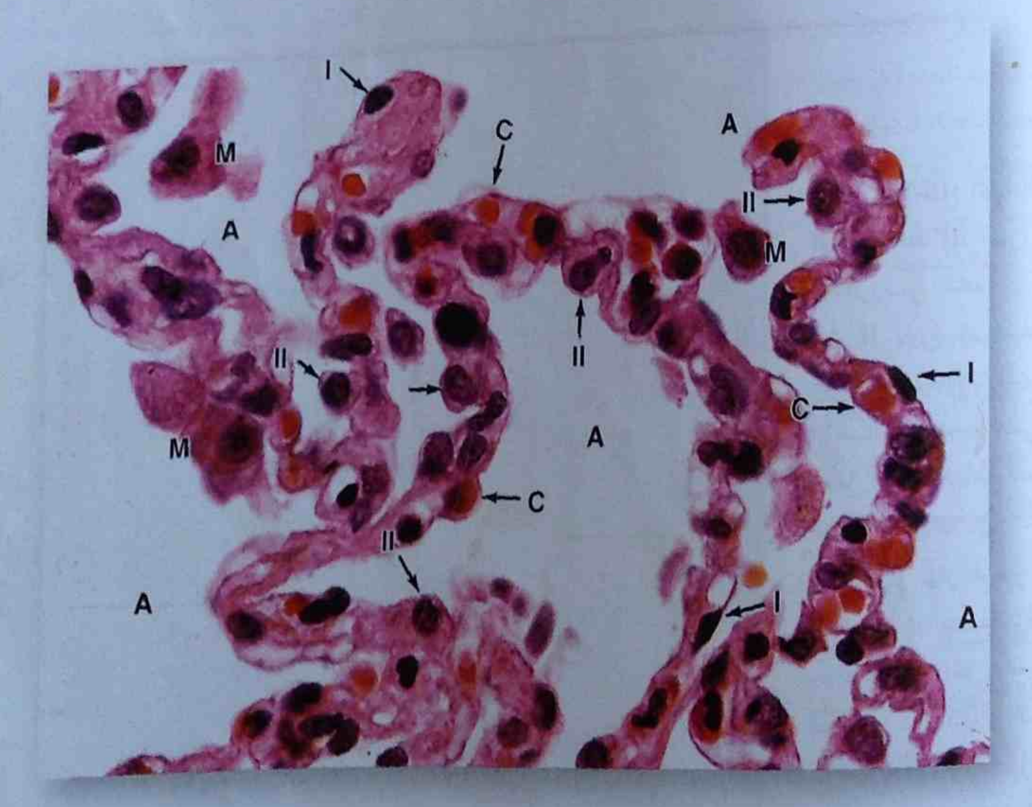
الداخلي والخارجي. يتوضع الجدار السنخي بين سنخين متجاورين لذا يدعى **الحاجز** أو **الجدار بين السنخي** Interalveolar septum, or wall. تحتوي الحواجز السنخية مطرقاً وخلايا ضامة من نسيج ضام وألياف مرنة وكولاجينية وشبكة شعيرات دموية. يعد المدد الدموي في الحواجز السنخية الأغزر في الجسم (الشكل 17-11).

يفصل الهواء الموجود في الأسناخ عن الأوعية الدموية ثلاثة مكونات يطلق عليها الحاجز الدموي الهوائي blood-air barrier أو **الغشاء التنفسي** Respiratory membrane تشمل:

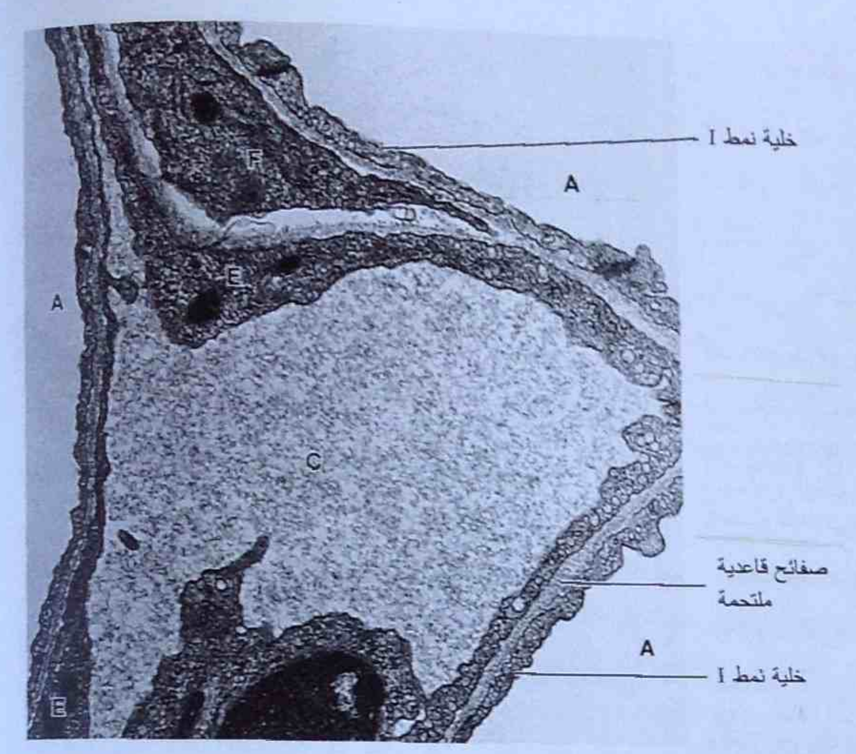
- السطح المُبطن وهيولى الخلايا السنخية.
- الصفائح القاعدية الملتحمة للخلايا السنخية والخلايا البطانية للشعيرات الدموية.
- هيولى الخلايا البطانية للشعيرات الدموية (الشكل 17-13 و17-14 و17-15).

تتراوح السماكة الكلية لهذه الطبقات (الحاجز الدموي الهوائي) بين 0،4-1،5 ميكرون. يوجد في الحاجز بين السنخي شبكة من الشعيرات الدموية المتفاغرة مدعمة بشبكة من ألياف شبكية ومرنة تقدم الدعم البنيوي الأساسي للأسناخ. يوجد في الحاجز بين الخلالي كريات بيضاء وبلاعم (الشكل 17-13 و17-14). ينتج عن اندماج أو اتحاد صفحتين قاعديتين للخلايا البطانية والظهارية (السنخية) في الحاجز بين السنخي بنية غشائية واحدة (غشاء قاعدي) (الشكل 17-13 و17-15).

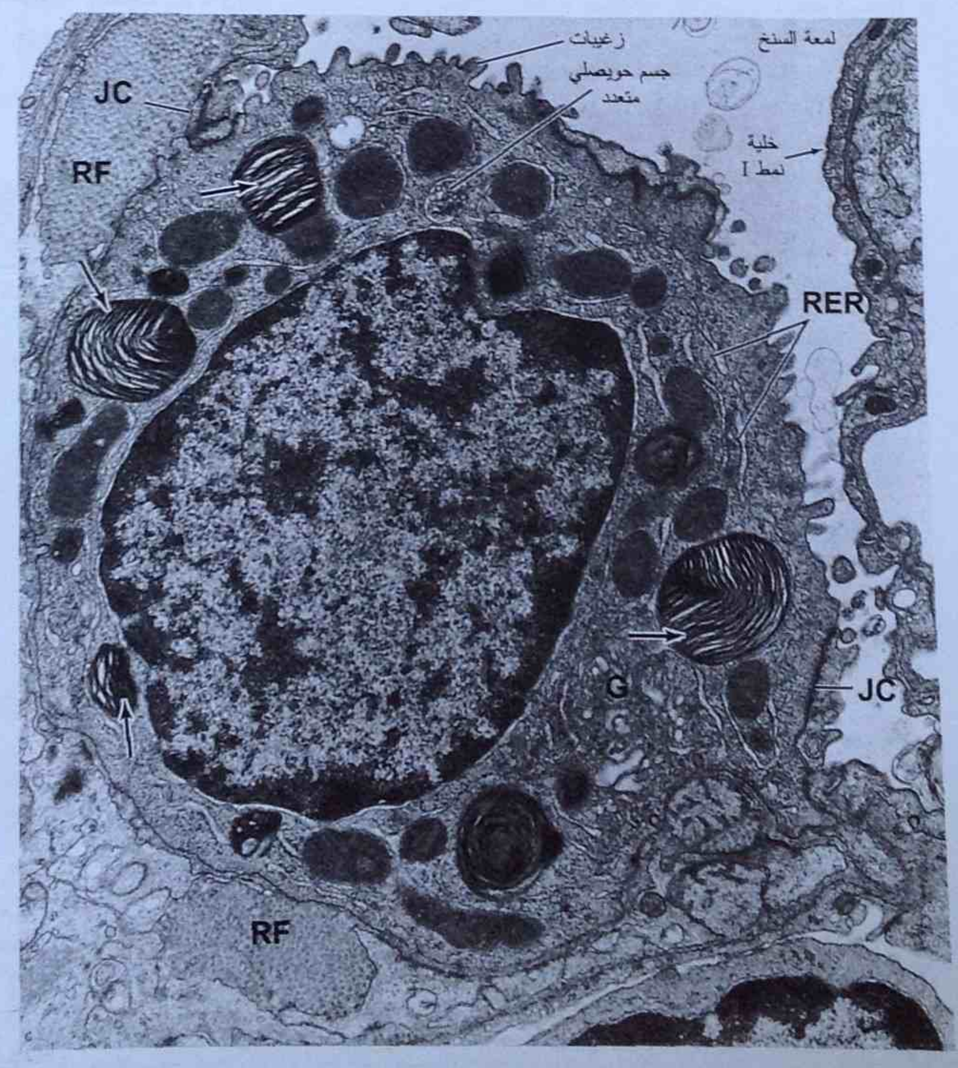
يحتوي الحاجز بين السنخي على مسامات قطرها 10-15 ميكرون تقوم بوصل فتحة الأسناخ المجاورة مع القصيبات المختلفة تعمل على جعل ضغط الهواء متساوياً في الأسناخ وتعزز جريان الهواء الجانبي عند انسداد القصيبات.

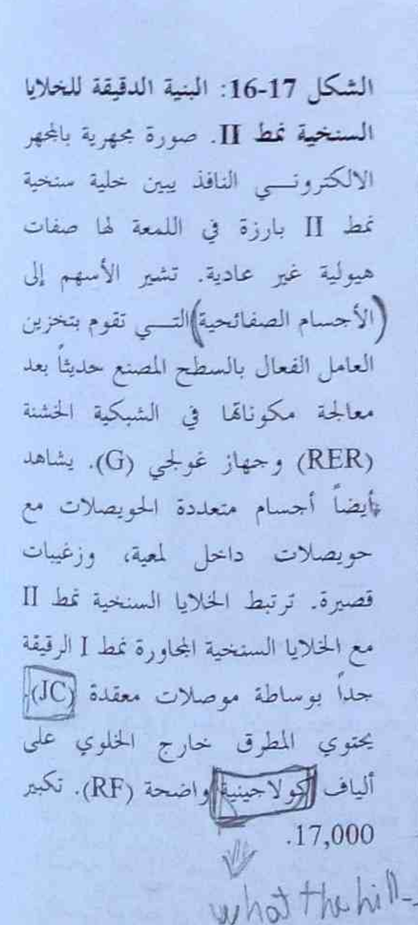


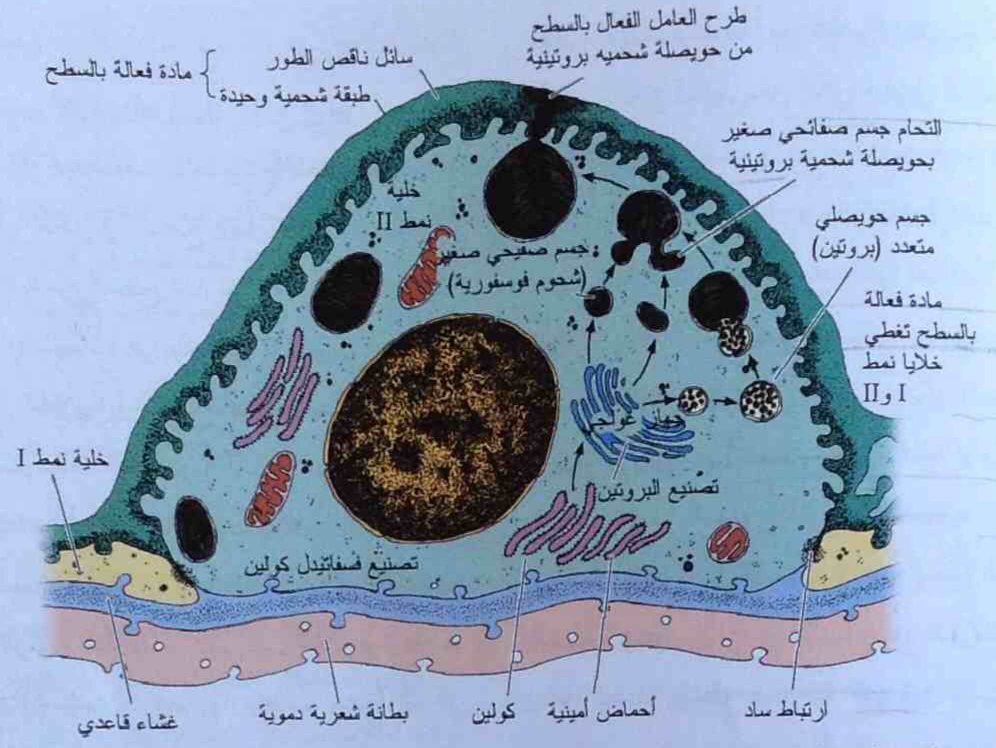
الشكل 17-14: الجدران السنخية. يحتوي الجدار بين السنخي (A) على العديد من أنماط الخلايا. كما هو مبين في الشكل تحتوي الشعيرات الدموية (C) على كريات حمر وبيضاء. تبطن الأسناخ بشكل أساسي بخلايا حرشفية نمط I تبطن معظم السطح السنخي يتم من خلالها التبادل الغازي. بينما تبطن الخلايا السنخية نمط II جزء قليل من كل سنخ وهي خلايا كبيرة دائرية الشكل تبرز غالباً في السنخ (II). تمتلك الخلايا السنخية نمط II العديد من وظائف خلايا كلارا بما فيها إنتاج العامل الفعال بالسطح. توجد أيضاً بلاعم سنخية (M) تدعى أحياناً الخلايا الغبارية والتي تتوضع في الحاجز بين السنخي أو في الأسناخ.



الشكل 17-15: البنية الدقيقة للحاجز الدموي الهوائي. صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لشعيرية دموية (C) في الحاجز بين السنخي يبين مساحات مخصصة لتبادل الغازات بين الدم والهواء في ثلاثة أسناخ (A). الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية رقيقة جداً وغير مثقبة تلتحم صفيحتها القاعدية مع الصفيحة القاعدية للخلية السنخية. لاحظ أرومة ليفية (F) في الحاجز وسماكة المنطقة النووية في الخليتين البطانيتين (E). النواة الموجودة في الأسفل من الشكل تنتمي إلى خلية بطانية أو كرية بيضاء جوالة.




الشكل 17-16: البنية الدقيقة للخلايا السنخية نمط II. صورة مجهرية بالمجهر الالكتروني النافذ يبين خلية سنخية نمط II بارزة في اللمعة لها صفات هيولية غير عادية. تشير الأسهم إلى الأجسام الصفائحية التي تقوم بتخزين العامل الفعال بالسطح المصنع حديثاً بعد معالجة مكوناتها في الشبكية الخشنة (RER) وجهاز غولجي (G). يشاهد أيضاً أجسام متعددة الحويصلات مع حويصلات داخل لمعية، وزغيبات قصيرة. ترتبط الخلايا السنخية نمط II مع الخلايا السنخية المجاورة نمط I الرقيقة جداً بوساطة موصلات معقدة (JC). يحتوي المطرق خارج الخلوي على ألياف كولاجينية واضحة (RF). تكبير 17,000.



الشكل 17-17: وظيفة الخلايا السنخية II. رسم تخطيطي يظهر عملية إفراز العامل الفعال بالسطح في خلية سنخية نمط II. تحتوي المفرزات معقدات بروتينية شحمية تتخلق في البداية في الشبكة الخشنة وجهاز غولجي ويتم معالجتها وتخزينها في عضيات كبيرة الحجم تدعى أجسام صفائحية. يشاهد في الخلايا السنخية نمط II بكثرة أجسام متعددة الحويصلات وهي عضيات أصغر من معظم الأجسام الصفائحية. تتكون هذه الأجسام عن طريق فرز مكونات غشاء الجسيم الداخلي المبكر وتشكل انغمادات تنفصل إلى حويصلات أصغر داخل لمعة الجسيم الداخلي. تتفاعل الأجسام الصفائحية المتعددة في جهاز غولجي مع بعض أو معظم المكونات داخل اللمعية للحويصلة التـي ارتبطت مع بروتين اليوبيكوتين من أجل تفكيكها. يُعاد استخدام المكونات الأخرى والغشاء المحيط بغشاء الخلية مرة أخرى، أما في حالة الخلية السنخية نمط II فإنها تُضاف أولاً إلى محتوى الأجسام الصفائحية. يُفرز العامل الفعال بالسطح باستمرار بآلية الإخراج الخلوي وتتشكل مسحة زيتية مكونة من فيلم من جزيئات واحدة من الشحم فوق سائل مائي ناقص الطور يحتوي على بروتينات. توجد ارتباطات سادة حول هوامش الخلايا الظهارية السنخية تقوم بمنع تسرب السائل النسيجي إلى اللمعة السنخية.

يعبر الأوكسجين من الهواء السنخي إلى الأوعية الدموية من خلال الحاجز الدموي الهوائي بينما ينتشر بالاتجاه المعاكس ثانـي أوكسيد الكربون. يحفز **أنزيم الحلمهة اللامائي الكربونـي** Carbonic anhydrase الموجود في الكريات الحمراء على تحرير CO_2 من H_2CO_3. يوجد ما يقارب 300 مليون نسخ رئوي في الرئتين تؤمن سطحاً كبيراً داخلياً لتبادل الغازات يقدر بنحو 140 م².

الخلايا البطانية للشعيرات الدموية الرئوية هي خلايا رقيقة جداً من السهولة الخلط بينها وبين الخلايا الظهارية السنخية نمط I. الخلايا البطانية من النوع غير المثقب والمستمر (الشكل 17-16). إن تجمع نوى الخلايا وعضياتها في جزء من الخلية يسمح ببقاء الأجزاء الأخرى من الخلية رقيقة جداً مما يسهل زيادة فعالية التبادل الغازي. تتميز هيولى الخلايا البطانية في أجزائها المسطحة بوجود العديد من الحويصلات الاحتسائية.

الخلايا السنخية نمط I Alveolar cells type I (تدعى أيضاً الخلايا الرئوية نمط I أو الخلايا السنخية الحرشفية) خلايا رقيقة (نحيلة) جداً تبطن سطوح الأسناخ وتشكل 97% من السطوح السنخية بينما تشكل خلايا نمط II 3%. نظراً لكون الخلايا رقيقة جداً (سماكتها أحياناً 25 نانوميتر) فقد أُستخدم المجهر الإلكترونـي للتأكد من أن جميع الأسناخ مغطاة بظهارة مبطنة (الشكل 17-15). تتجمع العضيات الخلوية بما فيها أجهزة غولجي ومتقدرات وشبكة هيوليـة حول النواة لذا تبقـى مساحات كبيرة من هيولى

الخلايا دون عضيات مما ينتج عنه انخفاض سماكة الحاجز الدموي الهوائي. تحتوي الهيولى في الجزء الرقيق من الخلية على العديد من الحويصلات الاحتسائية التي تلعب دوراً في تجدد العامل الفاعل في السطح Surfactant والتخلص من الملوثات الدقائقية من السطح الخارجي. تحتوي الخلايا نمط I بالإضافة إلى الجسيمات الرابطة على ارتباطات سادة تمنع تسرب السائل الخلالي إلى الفراغ الهوائي السنخي (الشكل 17-16). تلعب هذه الخلايا دوراً أساسياً من خلال تأمين حاجز بسماكة قليلة لعبور الغازات بسهولة.

الخلايا السنخية نمط Alveolar cells type II (تدعى أيضاً **الخلايا الرئوية نمط** II) تنتشر بين الخلايا الرئوية نمط I وتتصل معها (بجسيمات رابطة وارتباطات سادة) (الشكل 17-16). لها شكل دائري وتوجد بشكل مجموعات من 2-3 خلية على طول السطح السنخي خاصة في أماكن اتحاد الجدر السنخية. تستند هذه الخلايا على غشاء قاعدي وهي جزء من الظهارة السنخية ولها نفس منشأ خلايا نمط I. تنقسم هذه الخلايا فتيلياً وتستبدل خلاياها وخلايا نمط I. تبدو في المقاطع النسيجية الروتينية ذات هيولى حويصلية أو رغوية نتيجة وجود **أجسام صفائحية** Lamellar bodies (الشكل 17-16 و17-17) تبدو واضحة بالمجهر الالكتروني. يبلغ قطر هذه الأجسام 1-2 ميكرون، تحتوي على صفائح مركزية التوضع أو صفائح متوازية مغلفة بوحدة غشائية. تشير الدراسات الكيميائية النسيجية على احتواء الأجسام الصفائحية على شحوم فوسفورية وغليلوزأمينوغليكانات وبروتينات يتم تصنيعها بشكل مستمر وتحريرها على السطح القمي للخلايا. ينشأ عن الأجسام الصفائحية مواد تنتشر فوق السطوح السنخية مشكلة غطاء سنخياً خارجاً خلوياً يدعى **العامل الفاعل بالسطح الرئوي أو العامل الفعال بالسطح** Pulmonary surfactant يعمل على خفض توتر السطح السنخي.



يتكون العامل الفاعل بالسطح من سائل ناقص الطور مغطى بطبقة رقيقة جداً من شحم فوسفوري أحادي الجزيئة مكونة بشكل أساسي من **ثنائي ميتويل فُسْفاتيديل كُولين وفُسْفاتيديل غليسيرول** Dipalmitoyl phosphate-dylcholine and Phosphatidylglycerol (الشكل 17-17). يحتوي العامل الفاعل بالسطح على العديد من البروتينات النوعية. يقوم العامل الفاعل بالسطح بالعديد من الوظائف الأساسية تتمثل بتنظيم عمل الرئتين بشكل اقتصادي إلا أن وظيفته الرئيسة هي خفض توتر سطح الأسناخ. يُقصد بانخفاض التوتر السطحي أقل قوة الشهيقية لملء الأسناخ بالهواء مما يسهل عمل التنفس. إن عدم وجود العامل الفاعل بالسطح يؤدي إلى انهيار الأسناخ في أثناء الزفير. يظهر العامل الفاعل بالسطح في الحياة الجنينية في الأسابيع الأخيرة من الحمل ويتزامن مع ظهور أجسام صفائحية في خلايا نمط II.

التطبيق الطبي

***متلازمة عوز التنفس (متلازمة ضائقة التنفس)** Respiratory distress syndrome اضطراب رئوي مهددة لحياة حديثي الولادة ناجم عن عوز العامل الفاعل بالسطح. تحدث بشكل أساسي في الخدج وهي المسبب الأول للموت عند الخدج. يختلف حدوث هذه متلازمة عكسياً مع عمر الحمل. تتميز الرئة غير الناضجة بعوز العامل الفاعل بالسطح في الكمية والتركيب. تترافق بداية حدوث التنفس عند حديثي الولادة الطبيعيين مع تحرير كمية كبيرة للعامل الفاعل بالسطح المخزن الذي يسبب انخفاضاً في توتر السطح السنخي للخلايا السنخية. هذا يعني الحاجة إلى أقل قوة شهيقية لنفخ الأسناخ ولذا فإن الجهد المبذول للتنفس ينخفض. يلاحظ مجهرياً انغلاق في الأسناخ وتوسع في القصيبات التنفسية والقنوات السنخية واحتوائها على سائل وذمي. تعالج متلازمة ضائقة التنفس عن طريق تحفيز تصنيع العامل الفاعل بالسطح أو حقن العامل الفاعل بالسطح ذي المصدر الحيواني في الرئتين عن طريق أنبوب. تشير الدراسات الحديثة بأن العامل الفاعل بالسطح له تأثير كمضاد جرثومي إذ يساعد على إزالة الجراثيم الخطرة والضارة التي تصل إلى الأسناخ.*

إن طبقة العامل الفاعل بالسطح ليست ثابتة أو مستقرة بل هي في حالة تبدل وتغير دائم. يتم التخلص من البروتينات الشحمية تدريجياً عن طريق آلية الاحتساء الخلوي في خلايا نمط I و II والبلاعم.

البلاعم السنخية Alveolar Macrophage وتدعى أيضاً **الخلايا الغبارية** Dust cells توجد في الجزء الأمامي للحاجز بين السنخي (الشكل 17-13 و17-14). تهاجر عشرات الملايين من وحيدات النواة يومياً من الجملة الوعائية الدموية المجهرية إلى النسيج الرئوي، تقوم ببلعمة الكريات الحمر المتسربة من الشعيرات الدموية المصابة والمواد الدقائقية المحمولة في الهواء الداخلة إلى الأسناخ. تمر بعض المخلفات التـي تبتلعها البلاعم من اللمعة السنخية إلى النسيج الخلالي عبر النشاط الاحتسائي الخلوي للخلايا نمط I. تبدو البلاعم النشيطة في الرئة داكنة اللون نتيجة لاحتوائها على الغبار والكربون من الهواء ومعقد الحديد (الهيموسدرين) من الكريات الحمر (الشكل 17-14). يختلف مصير البلاعم الممتلئة بالمواد المبتلعة: يهاجر معظمها إلى القصيبات حيث تغادر إلى الأعلى عبر القشع المخاطي من خلال المصعد المخاطي الهدبـي للتخلص منها في البلعوم، يغادر بعضها الآخر الرئة عبر التصريف اللمفاوي بينما ما تبقى من البلاعم السنخية فإنها تبقى في النسيج الضام في الحاجز بين السنخي لسنوات عديدة.

يتم التخلص من سوائل الأسناخ من خلال الممرات الناقلة بفضل النشاط الهدبـي. عندما تعبر الإفرازات الممرات الهوائية فإنها تتحد مع المخاط القصبـي مشكلةً **السائل السنخي القصبـي** Bronchoalveolar fluid والذي يساهم في إزالة المكونات الدقائقية المحملة في هواء الشهيق. يحتوي السائل السنخي القصبـي على العديد من الأنزيمات الحالة (الليزوزيم والكولاجيناز، β-غليكورونيداز) التـي تفرزها خلايا كلارا والخلايا السنخية نمط II والبلاعم السنخية.

التطبيق الطبي

*تحتقن في أمراض فشل القلب الخلقي الرئتان بالدم وتعبر الكريات الحمراء الأسناخ الرئوية حيث يتم ابتلاعها بالبلاعم السنخية. في هذه الحالات تدعى البلاعم **بخلايا الفشل القلبي** Failure cells heart عندما توجد في الرئة والقشع (بلغم). يمكن الكشف عن هذه البلاعم بالكيمياء النسيجية لتفاعل صبغة الحديد (الهيموسدرين).*

يحصل زيادة في إنتاج كولاجين نمط I في العديد من الأمراض التي تؤدي إلى ضائقة تنفسية والتي عادة ما تترافق مع تليف الرئة.

تجدد البطانة السنخية

Regeneration in the Alveolar Lining

يؤدي استنشاق الغازات السامة أو المواد المشابهة إلى موت الخلايا المبطنة للأسناخ نمط I ونمط II. ينجم عن موت خلايا نمط I زيادة في النشاط الانقسامي للخلايا نمط II المتبقية وتستبدل نسائل الخلايا المنقسمة كلا النمطين من الخلايا. يقدر معدل تجدد الخلايا السنخية نمط II بـ 1% في كل يوم مما ينتج عنه تجدد مستمر لكلا النمطين من الخلايا II وI. تستطيع خلايا كلارا الانقسام لتعطي خلايا سنخية في حالات السمية الشديدة.

التطبيق الطبي

النفاخ الرئوي Emphysema هو مرض رئوي مزمن يتميز بزيادة حجم الفراغ الهوائي البعيد عن القُصيبات وتلف في الجدار بين السنخي. يتطور تدريجياً وينتج عنه عوز تنفسي. يعد تدخين السجاير السبب الأساسي للنفاخ الرئوي حيث النفاخ المعتدل نادراً ما يشاهد عند غير المدخنين. تؤدي الإثارة الناجمة عن التدخين إعاقة أو فشل في إنتاج الألياف المرنة والمكونات الأخرى في الحاجز بين السنخي.

التروية الدموية وأعصاب

Pulmonary Vasculature & Nerves

تتضمن الدورة الدموية في الرئتين أوعية دموية مغذية (جهازية) وأوعية دموية وظيفية (رئوية). تمثل الشرايين والأوردة الرئوية الدورة الدموية الوظيفية. الشرايين الرئوية

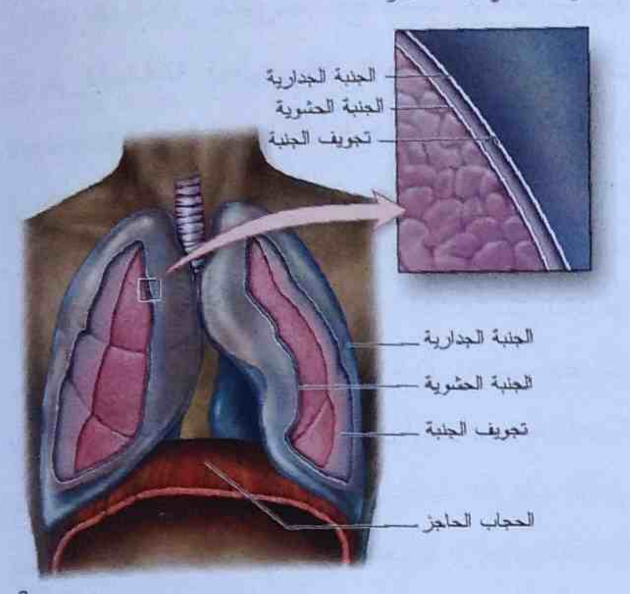
هي شرايين رقيقة الجدران نتيجة لانخفاض الضغط (الضغط الانقباضي 25 مم زئبقي والضغط الانبساطي 5 مم زئبقي) في الدورة الرئوية. يتفرع الشريان الرئوي ضمن الرئة إلى فروع متعددة مصاحبة تفرعات الشجرة القصبية (الشكل 17-11 و17-12). تحاط هذه الفروع بالغلائل البرانية للقصبات والقصيبات. تشكل فروع هذا الشريان عند مستوى القناة السنخية شبكة من الشعيرات في الحاجز بين السنخي وفي المناطق القريبة من الظهارة السنخية. توجد في الرئة شبكة شعيرات متطورة ومميزة في الجسم بين الأسناخ بما فيها الأسناخ المتفرعة عن القصيبات التنفسية.

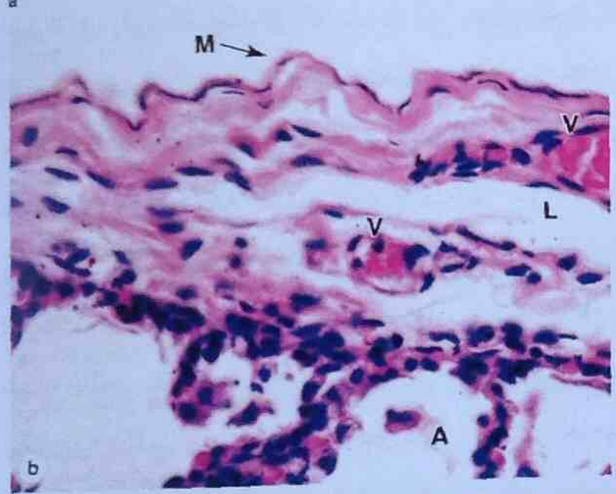
توجد الوريدات الناتجة عن شبكة الشعيرات بمفردها في متن الرئة بينما تخلو ممرات الهواء من هذه الوريدات إلى حد ما (الشكل 17-11 و17-12)، هذه الوريدات مدعومة بغطاء رقيق من نسيج ضام. بعد أن تغادر الأوردة الفصيص تتابع مسيرها مصاحبة الشجرة القصبية حتـــى تصل إلى سرة الرئة.

تتابع الأوعية المغذية (الجهازية) مسارها مصاحبة الشجرة القصـــبية وتوزع الدم إلى معظم الرئة حتـــى القصيبات الرئوية، في هذه المنطقة، تتفاغر مع فروع صغيرة من الشريان الرئوي.

تنشأ الأوعية اللمفاوية من النسيج الضام في القصيبات وتسير مع القصيبات والقصبات والأوعية الرئوية وتفرغ محتوياتها في العقد اللمفاوية للسرة. تدعى شبكة الأوعية اللمفاوية في الرئة **الشبكة العميقة** Deep network لتفريقها عن **الشبكة السطحية** Superficial network التـــي تتضمن الأوعية اللمفاوية في الجنبة الحشوية، كلاهما ينتهي باتجاه السرة إما أن تجري على كامل طول الجنبة أو أن تخترق نسيج الرئة عن طريق الحاجز بين الفصيصات. لا توجد أوعية لمفاوية في الأجزاء النهائية من الشجرة القصبية أو ما وراء القنوات السنخية.

تتعصب الرئتان بألياف عصبية ودية ونظيرة ودية صادرة وألياف عصبية حشوية واردة عامة تنقل إحساسات الألم الموضعية. تحيط معظم الأعصاب الموجودة في النسيج الضام بالممرات الهوائية الكبيرة.





الشكل 17-18: الجنبة. أغشية مصلية (غلالة مصلية) مرافقة للرئتين والتجويف الصدري. (**a**) رسم تخطيطي يوضح جنبة جدارية مبطنة للسطح الداخلي للتجويف الصدري وجنبة حشوية تغطي السطح الخارجي للرئة. يوجد بين الطبقتين فراغ ضيق يدعى التجويف الجنبـــي. (**b**) تتشابه البنية النسيجية للجنبة الحشوية والجدارية وتتكون من ظهارة متوسطية حرشفية بسيطة (M) تستند على طبقة رقيقة من نسيج ضام. تُغطي الجنبة الحشوية الأسناخ (A). تغزر في النسيج الضام ألياف مرنة وكولاجينية ويحتوي على أوعية دموية (V) ولمفاوية (L). تكبير 140.

الجنبة Pleura

يُغطي السطح الخارجي والجدار الداخلي للقفص الصدري بغشاء مصلي يدعى **الجنبة** (الشكل 17-18). يدعى الغشاء الملتصق بالنسيج الرئوي **الجنبة الحشوية** Visceral layer بينما يدعى الغشاء المبطن للجدار الصدري

الجنبة الجدارية Parietal layer . تتواصل كلا الطبقتين في منطقة السرة وكلاهما يتكون من خلايا متوسطية حرشفية بسيطة تستند على طبقة رقيقة من نسيج ضام يحتوي على ألياف كولاجينية ومرنة. تتواصل الألياف المرنة الموجودة في الطبقة الحشوية مع الألياف المرنة في متن النسيج الرئوي.

يبطن التجويف الجنبـــي الضيق (الشكل 17-18) بين الطبقة الجدارية والحشوية بشكل كامل بخلايا متوسطية تنتج كمية قليلة من سائل مصلي يعمل كمزلق يسهل عملية الانزلاق الأملس لأحد السطحين على الآخر في أثناء الحركات التنفسية.

قد يحتوي التجويف الجنبـــي Pleural cavity على سائل أو هواء في حالات مرضية معينة. عادة ما يكون الغشاء المصلي في التجويف الجنبـــي نفوذاً للماء كما هو في جدران التجويف الصفاقي والتاموري. يتجمع السائل الخارج من البلازما الدموية (كالانصباب الجنبـــي) في التجويف الجنبـــي تحت الظروف المرضية.

الحركات التنفسية Respiratory Movements

في أثناء الشهيق تتقلص العضلات الوربية مؤديةً إلى رفع الأضلاع ويؤدي تقلص الحجاب الحاجز إلى خفض قاعدة التجويف الصدري مسبباً زيادة قطر التجويف الصدري وتمدداً رئوياً. يزداد قطر وطول القصبات والقصيبات في أثناء الشهيق ويزداد الجزء التنفسي نتيجة لاتساع القنوات السنخية بشكل أساسي. تكبر الأسناخ بشكل طفيف وتتمدد الألياف المرنة للنسيج الرئوي نتيجة لهذا التوسع. تتراجع الرئتان بشكل منفعل في أثناء الزفير نتيجة للاسترخاء العضلي وعودة الألياف المرنة إلى وضعها غير المتمدد.

التطبيق الطبي

عادة ما ينتج سرطان الخلايا الحرشفية، أحد أورام الرئة الرئيسة، عن تأثير التدخين على الخلايا الظهارية للقصبات والقصيبات. يسبب التدخين المزمن تحول الظهارة التنفسية إلى ظهارة مطبقة حرشفية وهي بداية احتمال تمايزها النهائي إلى ورم.

الجـلـد Skin

البشرة

الخلايا الميلانينية (القيتامينية)

الخلايا التغصنية (لانغرهانس)

الخلايا اللمسية (ميركل)

الأدمة

النسيج تحت الجلدي

الأوعية والمستقبلات الحسية

الشعر

الأظافر

الغدد الجلدية

الغدد الزهمية

الغدد العرقية

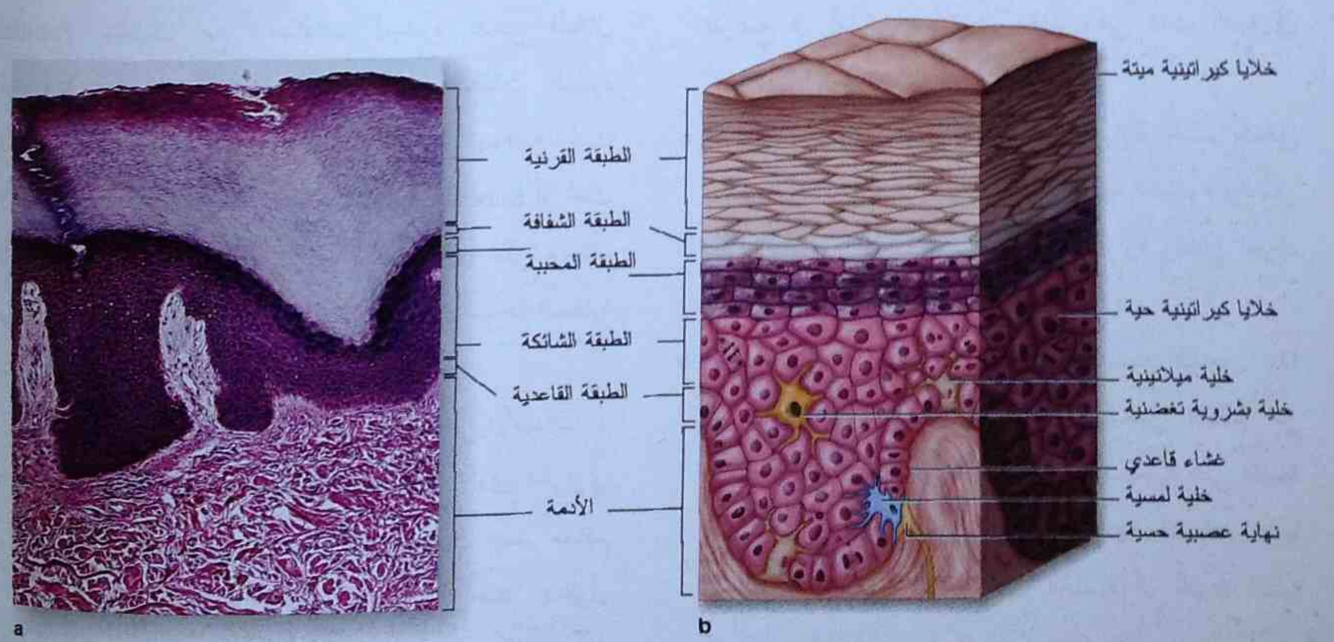
يعد الجلد أكبر عضو مفرد في الجسم، يشكل 15-20% من وزن الجسم الكلي وتبلغ مساحة سطحه الخارجي ما يقارب 1.2-2.3م^2 في البالغين. يعرف الجلد أيضاً **باللحافة** Integument أو **الطبقة الجلدية** Cutaneous layer. يتكون الجلد من **بشرة** Epidermis، طبقة ظهارية تنشأ من الأديم الظاهر و**أدمة** Dermis، طبقة من نسيج ضام تنشأ من الأديم الأوسط (الشكل 18-1). إن الاتصال بين البشرة والأدمة غير منتظم ويحتوي على بروزات من الأدمة تدعى **الحليمات** Papillae تتشابك مع انغمادات للبشرة تدعى **التلال البشروية** Epidermal ridges. تتضمن مشتقات البشرة الأظافر والأشعار والغدد الزهمية والعرقية. يتوضع تحت الأدمة **النسيج تحت الجلدي** Subcutaneous tissue أو تحت الأدمة Hypodermis، وهو نسيج ضام يحتوي على وسائد من خلايا شحمية ويعمل على ربط الجلد بالأنسجة السفلية بشكل رخو ويمثل تشريحياً اللفافة السطحية.

تصنف الوظائف النوعية للجلد إلى العديد من الأصناف:

- **الحماية:** يؤمن الجلد حاجزاً فيزيائياً ضد الأذى الحراري والميكانيكي مثل قوى الاحتكاك وكذلك ضد معظم المُمرِضات الخطيرة والمواد الأخرى. عند دخول الميكروبات للجلد تتنبه الخلايا المقدمة للمستضد واللمفاويات الموجودة وتشكل رد فعل مناعي (الشكل 14-6). يحمي صباغ الميلانين الداكن في البشرة الجلد من الأشعة فوق البنفسجية. يعد الجلد أيضاً حاجزاً نفوذاً ضد الفقدان المفرط للماء أو امتصاصه (أخذ) مما سمح بالحياة على سطح الأرض. تسمح نفوذية الجلد الانتقائية لبعض الأدوية المحبة للشحوم كبعض الهرمونات الستيروئيدية والعقاقير بالدخول إلى الجسم عند إعطائها في مناطق الجلد.
- **الإحساس:** يحتوي الجلد على العديد من المستقبلات الحسية التي تسمح بتفحص الوسط المحيطي باستمرار كما يحتوي على العديد من المستقبلات الميكانيكية التي تتوضع في أماكن معينة في الجلد وهي ذات أهمية في تفاعلات الجسم مع الأشياء الفيزيائية.
- **التنظيم الحراري:** يعود ثبات درجة حرارة الجسم بشكل طبيعي إلى المكونات العازلة للجلد (طبقة الشحوم والشعر على الرأس) وآليات تسريع فقدان الحرارة (إنتاج العرق وكثافة الجملة الوعائية المجهرية السطحية).
- **الاستقلاب:** تقوم خلايا الجلد بتصنيع فيتامين D_3 الضروري لاستقلاب الكالسيوم وتشكيل العظم من خلال التأثير الموضعي للأشعة فوق البنفسجية على طليعة الفيتامين. إن زيادة الكهارل يمكن إزالتها بالتخلص منها في العرق؛ ويمكن للطبقة تحت الجلدية أن تختزن كمية كبيرة من الطاقة على شكل شحم.

ساق الشعرة
مسام العرق
تلة بشروية
حليمة أدمية
عضلة ناصبة للشعرة
غدة زهمية
قناة غدة عرقية
غدة عرقية فارزة
وريد
شريان
نسيج ضام دهني
البشرة
الطبقة الحليمية
الأدمة
الطبقة الشبكية
الطبقة تحت الجلدية
جريب الشعرة
مستقبلات حسية
نسيج ضام فجوي
ليف عصبي حسي

الشكل 18-1: طبقات وملحقات الجلد. رسم تخطيطي يبين الارتباطات بين طبقات الجلد وتوضع الملحقات البشروية (جريبات الشعر والغدد العرقية والزهمية)، والجملة الوعائية والمستقبلات الحسية الرئيسة.



الشكل 18-2: طبقات البشرة في الجلد السميك. (a) صورة مجهرية تظهر تسلسل طبقات البشرة في الجلد السميك، والأحجام والأشكال التقريبية للخلايا الكيراتينية في هذه الطبقات وتظهر الحزم الكولاجينية المتعرجة في الأدمة. وأبعد لليسار لاحظ دخول قناة غدة عرقية في البشرة من الحليمة الأدمية والتفافها إلى مسام السطح مخترقة جميع الطبقات. البشرة. تكبير 100، صبغة H&E. (b) رسم تخطيطي يظهر تسلسل الطبقات البشروية والتوضع الطبيعي لثلاثة أنواع مهمة من الخلايا غير الكيراتينية في البشرة: خلايا ميلانينية وتغصنية (لانغرهانس) واللمسية.

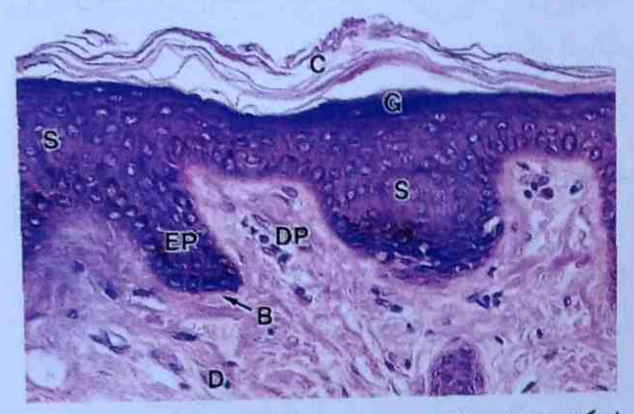
• **توليد إشارات جنسية:** إن العديد من الصفات كصبغة الجلد والشعر إشارات مرئية تثير الانجذاب بين الجنسين في جميع الأنواع الفقارية بما فيها الإنسان. تلعب الفيرومونات الجنسية Sex pheromones المفرزة من الغدد العرقية الفارزة (دائمة الذروة) وغيرها من الغدد الجلدية أهمية في عملية الانجذاب الجنسي.

تبدو التداخلات البشرية- الأدمية كإسفينات ومغارز متنوعة في معظم سطح الجلد أو تبدو كتلال وميازيب في الجلد السميك كراحة اليد وأخمص القدم لكونها أكثر عرضة للاحتكاك. تشكل هذه التلال والأثلام الجلدية المتداخلة أنماطاً مميزة في كل شخص، تبدو كاتحاد أقواس أو عرى أو دوائر تعرف بدراسة تقاطع النهايات Dermatoglyphs والتـي تُعرف ببصمات الأصابع والأقدام) يعد الجلد عضواً مرناً يستطيع التمدد بسرعة لتغطية المناطق المنتفخة وكبطانة الأمعاء يتجدد ذاتياً خلال الحياة. يلتئم الجلد المتضرر في الأشخاص السليمين بسرعة. يعد الفهم الكامل والعميق لآلية الجزيئية لعملية التئام الجلد قاعدة لمعرفة آلية التئام وتجدد الأعضاء الأخرى.

البشرة Epidermis

تتألف البشرة أساساً من ظهارة مطبقة حرشفية متقرنة مكونة من خلايا تدعى **خلايا كيراتينيَّة** Keratinocytes. يوجد في البشرة أيضاً ثلاثة أنواع من الخلايا أقل غزارة: خلايا مفرزة للصباغ تدعى **خلايا ميلانينية** Melanocytes وخلايا مقدمة للمستضدات تدعى **خلايا لنغرهانس** Langerhans cells وخلايا ظهارية لمسية تدعى **خلايا ميركل** Merkel cells (الشكل 18-2).

تشكل البشرة علامة فارقة أساسية بين: **الجلد السميك** Thick skin (الشكل 18-2) الموجود في راحة اليد وأخمص القدم **والجلد الرقيق** Thin skin (الشكل 18-3) الموجود في أنحاء أخرى من الجسم. يعود الاختلاف بين الجلد الرقيق والسميك إلى سماكة طبقة البشرة التـي تتراوح بين 150-75 ميكرون في الجلد الناعم و400-1400 ميكرون في الجلد السميك. تختلف سماكة الجلد (بشرة + أدمة) حسب مكان الجلد إذ تبلغ في الظهر 4 مم و1.5 مم في فروة الرأس.



الشكل 18-3: طبقات البشرة في الجلد الرقيق. يتماسك الحد الفاصل بين الأدمة والبشرة بشدة نتيجة تداخل التلال البشروية (EP) والحليمات الأدمية (DP). تكون الأدمة (D) أكثر خلوية وغزارة بالتروية الدموية مقارنةً مع الجلد السميك ويكثر الإيلاستين وتقل الحزم الكولاجينية في الأدمة. تتكون البشرة في الجلد الرقيق من أربع طبقات: طبقة قاعدية (B) سميكة تتكون من طبقة واحدة من خلايا تُظهر نشاطاً انقسامياً، وطبقة شائكة (S) يتم فيها تصنيع الكثير من الكيراتين والبروتينات الأخرى، وطبقة حبيبية (G) وطبقة متقرنة (C) مكونة من حراشف ميتة مكونة غالباً من الكيراتين. تكبير 240، صبغة H&E.

ابتداءً من الأدمة باتجاه الأعلى تتكون البشرة الجلدية من أربع طبقات من الخلايا الكيراتينية وخمس طبقات في الجلد السميك:

• **الطبقة القاعدية** Basal layer (Stratum basale) تتألف من طبقة واحدة من خلايا أسطوانية أو مكعبة تتلون بالملونات القاعدية تستند على غشاء قاعدي في نقطة الاتصال الأدمي البشروي (الشكل 18-2 و18-3). ترتبط الخلايا القاعدية مع بعضها في سطوحها الجانبية والعلوية بجسيمات رابطة وترتبط مع الصفحة القاعدية بجسيمات رابطة نصفية. تتميز خلايا هذه الطبقة بنشاطها الانقسامي الكثيف ومسؤولة مع الجزء الأولي من الطبقة الشائكة عن (الإنتاج المستمر للخلايا البشروية) توجد الخلايا الجذعية للخلايا الكيراتينية في الطبقة القاعدية إلا أن أعشاش من هذه الخلايا يوجد أيضاً في بروز خاص في غمد الشعرة المتواصل مع البشرة. تتجدد البشرة عند الإنسان كل

30-15 يوماً ويتوقف ذلك على العمر ومناطق الجسم والعديد من العوامل الأخرى. تحتوي جميع الخلايا الكيراتينية في الطبقة القاعدية على خيوط الكيراتين المتوسطة بقطر 10 نانوميتر مكونة من **الكيراتينات** Keratins. تزداد عدد الخيوط الكيراتينية مع تطور وتقدم الخلايا نحو الأعلى حتى تشكل نصف كمية البروتين الكلي في الطبقة الأكثر بعداً.

- **الطبقة الشائكة** Spinous layer (Stratum Spinosum) عموماً هي أسمك طبقات البشرة (الشكل 18-2 و18-3)، تتكون من خلايا مضلعة أو مسطحة قليلاً ذات نوى مركزية فيها نوية وهيولى نشيطة تقوم بتصنيع خيوط الكيراتين. قد تنقسم بعض الخلايا الموجودة فوق الطبقة القاعدية وتشكل مع الطبقة القاعدية طبقة تدعى الطبقة الإنتاشية Stratum germinatinum. تشكل خيوط الكيراتين حزماً يمكن رؤيتها مجهرياً تدعى **لييفات مُوتّرة** Tonofibrils، تلتحم مع بعضها وتنتهي بالعديد من الجسيمات الرابطة التي يتم من خلالها ارتباط الخلايا مع بعضها بشدة لمقاومة الاحتكاك. تمتد من الهيولى عدة استطالات خلوية صغيرة حول اللييفات المُوتّرة (الشد) على جانبي كل جسيم رابط (تظهر الاستطالات طويلة عند انكماش الخلايا عند تحضيرها نسيجياً) وتبدو كأشواك أو نتوءات عديدة صغيرة على سطوح الخلية (الشكل 18-4). تحتوي بعض المناطق في البشرة التي تتعرض للاحتكاك المستمر والضغط (أخمص القدم) على طبقة شائكة سميكة تكثر فيها الجسيمات الرابطة واللييفات المُوتّرة.

التطبيق الطبي

تشكل الأورام الجلدية ثلث الأورام التي تصيب الإنسان البالغ. تنشأ معظم هذه الأورام من خلايا الطبقة القاعدية أو الشائكة وتسبب على التوالي سرطان الخلايا القاعدية وسرطان الخلايا الحرشفية. يمكن تشخيص سرطان الخلايا القاعدية والمسطحة واستئصالها بشكل مبكر ونادراً ما تكون مميتة. تزداد سرطانات الجلد في الأشخاص ذوي البشرة البيضاء القاطنين في المناطق المعرضة لكميات كبيرة من أشعة الشمس.

- **الطبقة الحبيبية** Granular layer (Stratum granulosum) تتألف من (3-5) طبقة من خلايا مضلعة مسطحة الشكل خضعت لتمايز انتهائي. تحتوي هيولاها على كتل شديدة التلون بالملونات القاعدية تدعى **حبيبات الكيراتين الزجاجي** Keratohyaline granules (الشكل 18-2 و18-3 و18-5). هذه البنى غير محاطة بغشاء وتتكون من كتل كثيفة من بروتين **فيلاغرين** Filaggrin وبروتينات أخرى تقوم بربط كيراتين اللييفات المُوتّرة والتي بدورها ترتبط مع بعضها مشكلة بنى هيولية كبيرة في عملية مهمة يطلق عليها **التقرن** Keratinization. تُظهر الخلايا صفات مميزة أخرى بالمجهر الإلكتروني النافذ تتمثل بوجود **حبيبات صفائحية** Lamellar granule غشائية بيضاوية صغيرة بقطر (0.1-0.3) ميكرون وتحتوي العديد من الصفائح المكونة من ليبيدات مختلفة. تفرغ الحبيبات الصفائحية محتوياتها في المسافات بين الخلوية بالإخراج الخلوي. تشكل هذه المواد الغنية بالشحوم صفائح تغلف الخلايا، وهي عبارة عن أكياس مسطحة مليئة بالكيراتينات والبروتينات المرافقة. تشكل طبقة الأغلفة الشحمية المكون الأساسي للحاجز البشروي ضد فقدان الماء من الجلد. ظهر هذا الحاجز لأول مرة في الزواحف ويعد من الأحداث التطورية الهامة التي سمحت للحيوانات بالتطور على وجه الأرض. يلعب هذا الحاجز بالإضافة إلى عملية التقرن وإنتاج طبقة غنية بالشحم دوراً في التأثير المانع للجلد مشكلةً حاجزاً لمنع اختراق معظم المواد الغريبة.
- **الطبقة الشفافة** Stratum lucidum تشاهد فقط في الجلد السميك وتبدو كطبقة رقيقة شفافة مكونة من خلايا شديدة التسطح ذات تلون أيوزيني (الشكل 18-1 و18-5). تختفي العضيات الخلوية والنوى في هذه الخلايا وتحتوي هيولاها بشكل أساسي على خيوط كيراتينية كثيفة متراصة منغمسة في مطرق كثيف إلكترونياً ولا تزال الجسيمات الرابطة واضحة بين الخلايا المتجاورة.
- **الطبقة المتقرنة (القرنية)** Stratum corneum تتكون من

20-15 طبقة من خلايا كيراتينية مسطحة خالية من النوى (الشكل 18-2 و18-3). تمتلئ هيولاها بخيوط كيراتينية ثنائية الانكسار، تحتوي الخيوط الكيراتينية على الأقل ستة ببتيدات متعددة مختلفة ذات أوزان جزيئية تتراوح بين 70-40 كيلودالتون، يتغير تركيبها كلما تمايزت الخلايا البشروية وعند تكتل الليفات المُوتّرة بشدة مع بروتينات أخرى في الحبيبات الكيراتينية الزجاجية. بعد التقرن، فإن الخلايا تحتوي فقط على ليفات وبروتينات عديمة الشكل وغشاء هيولي سميك وتدعى عندئذ **خلايا متقرنة** Horny cell أو حراشف Squames. تتوسف هذه الخلايا باستمرار من سطح الطبقة المتقرنة.

التطبيق الطبي

يلاحظ في داء الصدفية Psoriasis، المرض الجلدي الشائع الانتشار، زيادة في عدد الخلايا المتكاثرة في الطبقة القاعدية والشائكة مع انخفاض فترة دورة حياة الخلايا. ينتج عن ذلك زيادة في سماكة البشرة وتجدد سريع للبشرة إضافة إلى تقرن غير طبيعي وخلل في الحاجز الجلدي.

الخلايا الميلانينية (القيتامينية) Melanocytes

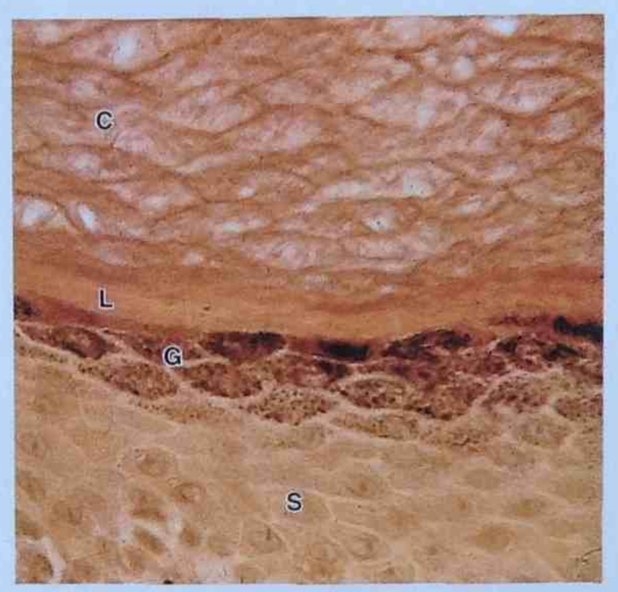
يعود لون الجلد إلى العديد من العوامل، أهمها محتوى الخلايا الكيراتينية من **الميلانين** Melanin **والكاروتين** Carotene وعدد الأوعية الدموية في الأدمة.

الميلانين الحقيقي Eumelenin صباغ بنـــي داكن تنتجه خلايا ميلانينية متخصصة (الشكل 18-6 و18-7) توجد في البشرة بين خلايا الطبقة القاعدية وفي جريبات الشعر. يدعى الصباغ الموجود في الشعر الأحمر (**ملانين قاتم**) pheomelanin. تنشأ الخلايا الميلانينية من خلايا العرف العصبـــي وتهاجر إلى الطبقة القاعدية في البشرة. توجد خلية ميلانينية واحدة بين 5-6 خلية كيراتينية (600-1200 خلية في كل مم² من الجلد). تبدو أجسام الخلايا الميلانينية مدورة الشكل تشكل جسيمات رابطة نصفية مع الصفيحة القاعدية ولا تشكل جسيمات رابطة مع الخلايا الكيراتينية المجاورة. تتفرع من الخلية الميلانينية استطالات تغصنية طولية غير منتظمة في البشرة بين خلايا الطبقة القاعدية أو الشائكة وتنتهي بانغمادات في (5-10) خلية كيراتينية مجاورة. تبدو الخلايا بالمجهر الالكترونـــي شاحبة وتحتوي على العديد من المتقدرات الصغيرة وجهاز غولجي متطور وصهاريج من الشبكة الخشنة (الشكل 18-6).





الشكل 18-4: الخلايا الكيراتينية في الطبقة الشائكة. (**a**) صورة بالمجهر الضوئي لمقطع في جلد أخمص القدم (جلد سميك) يبين خلايا الطبقة الشائكة وبروزاتها الهيولية القصيرة المتعددة بشكل واضح (سهم). تكبير 400، صبغة PT. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ تظهر خلية كيراتينية شائكة مفردة، تشير الأسهم إلى بعض الجسيمات الرابطة الواضحة في أماكن البروزات. تكبير 8400. (**c**) تفاصيل بنية الجسيمات الرابطة بين خليتين. لاحظ ارتباط الخيوط المتوسطة بالجسيمات الرابطة. تقوم خلايا الطبقة الشائكة بتصنيع كميات كبيرة من البروتين لتشكل الكيراتين الذي يشكل حزماً كبيرة من ليفات مُوتّرة تنتهي في الجسيمات الرابطة (أسهم) وتشكل امتدادات خلوية قصيرة مميزة لهذه الطبقة عند الانكماش الخفيف للخلايا. الحبيبات الداكنة القريبة من النواة هي حبيبات الميلانين. تكبير 40,000.



الشكل 18-5: الطبقة الحبيبية والشفافة في الجلد السميك. عند تحرك الخلايا الكيراتينية إلى الأعلى من الطبقة الشائكة (S) يستمر تمايزها وتصبح ممتلئة بالعديد من كتل بروتينية كبيرة الحجم عديمة الشكل تدعى حبيبات الكيراتين الزجاجي تتلون بشدة بالملونات القاعدية. تشكل الخلايا التـــي تحتوي على مثل هذه الحبيبات الطبقة الحبيبية (G) وهي بسماكة 3-5 طبقة خلوية. تشكل خيوط الكيراتين في هذه الطبقة روابط تصالبية مع بروتين فيلاغرنين Filaggrin وبروتينات أخرى منتجةً حزماً متراصة تملأ الهيولى وتكسب الخلايا شكلها المسطح. عضيات أصغر تدعى حبيبات صفائحية تطرح بآلية الإخراج الخلوي تشكل طبقة غنية بالشحم حول الخلايا تجعل من طبقة البشرة غير نفوذة للماء. تمنح الأغلفة الشحمية والخلايا المليئة بالكيراتين معظم الخواص الفيزيائية للبشرة. تبقى الخلايا الخارجة من الطبقة الحبيبية مرتبطة بالجسيمات الرابطة وتخضع لعملية تمايز انتهائي وتبدو في الجلد السميك كطبقة رقيقة وكثيفة تدعى الطبقة الشفافة (L). تنتشر في خلايا هذا الطبقة كتل حبيبية مبعثرة قعدية (أساسية) التلون من حزم لييفات موترة مما يعطي الخلايا الشكل الشفاف الآيوزينـــي التلون. تُبدي الخلايا الأكثر سطحية والمشكلة للطبقة المتقرنة (C) تمايزاً كاملاً وتفقد نواها وهيولاها وتصبح بنـــى كيراتينية مسطحة تدعى الحراشف، وترتبط مع بعضها بمادة اسمنتية بين خلوية غنية بالدهون غير محبة للماء وتتساقط في الجلد السميك أو تتقشر في الجلد الرقيق. تكبير 560، صبغة H&E.

التطبيق الطبي

*يعد **الورم الميلانيني الخبيث** ورماً منتشراً للخلايا الميلانينية. فتتكاثر بسرعة وتخترق الخلايا الخبيثة الصفيحة القاعدية لتدخل الأدمة ومنها إلى الأوعية الدموية واللمفاوية لتنتشر إلى كافة أنحاء الجسم.*

يتم تصنيع الميلانين في الخلايا الميلانينية حيث يلعب أنزيم **التيروسينيز** Tyrosinase دوراً مهماً في هذه العملية. يعد أنزيم التيروسينيز والبروتينات المرتبطة بأنزيم التيروسينيز بروتينات داخلية عابرة للغشاء تُصنع في الشبكة الخشنة ومن ثم تتجمع بحويصلات تتكون في جهاز غولجي (الشكل 18-7). يقوم تيروسينيز بتحويل التيروسين في البداية إلى **4,3- ثنائي هيدروكسي فينيل الآلانين** 3,4-Dihydroxy-phenylalanine (DOPA) الذي يتحول بدوره ويتبلمر إلى الميلانين. يرتبط بعدها الميلانين بالبروتينات البنيوية المطرقية في الحويصلات. يتجمع الميلانين في هذه الحويصلات حتـــى تشكل حبيبات ناضجة تدعى **الجسيمات الميلانينية** Melanosomes، التـــي هي بنـــى إهليلجية بطول 1 ميكرون.

عند تشكل الحبيبات الميلانينية تنتقل بعدها بوساطة بروتين الكنسين Kinesin على طول النبيبات الدقيقة إلى قمم تغصنات الخلايا الميلانينية الغنية بالأكتين. تقوم الخلايا الكيراتينية المرتبطة بالخلايا الميلانينية في الطبقة القاعدية والشائكة ببلعمة قمم تغصنات الخلايا الميلانينية. تلتحم المواد المهضومة مع الجسيمات الحالة وبعدها تنتقل على طول النبيبات الدقيقة في الخلايا الكيراتينية بوساطة بروتين الداينين Dynein إلى المنطقة القريبة من النواة حيث تتحرر الجسيمات الميلانينية. يتجمع الميلانين في كل خلية كيراتينية كقلنسوة فوق النواة ويقوم بامتصاص وتشتيت ضوء الشمس وبالتالي يحمي DNA من التأثيرات المؤذية للأشعة فوق البنفسجية.

على الرغم من أن تصنيع الميلانين يتم في الخلايا الميلانينية إلا أن الخلايا الكيراتينة تعمل كمستودع أو مخزن للميلانين أكثر من الخلايا الميلانينية. تشكل خلية ميلانينية واحدة وخلايا كيراتينية انتقلت إليها جسيمات ميلانينية **وحدة ميلانينية - بشروية**. إن كثافة مثل هذه الوحدات متماثلة في جميع الأشخاص. تنتج الخلايا الميلانينية في الأشخاص المنحدرين من أصول قريبة من خط الاستواء حبيبات ميلانينية بسرعة وتتراكم في الخلايا الكيراتينية

للحماية من الشمس. تُحفز الأشعة فوق البنفسجية الخلايا الكيراتينية على إفراز العديد من العوامل نظيرة صماوية تعمل على زيادة نشاط الخلايا الميلانينية.

يصبح لون الجلد داكناً بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية الشمسية (أطوال أمواج 290-320 نانومتر) ويحدث ذلك في مرحلتين: الأولى التفاعلات الفيزيائية الكيميائية تسبب قتامة شديدة للميلانين الموجود مسبقاً في الخلايا الميلانينية. والثانية زيادة معدل تصنيع الميلانين في الخلايا الميلانينية وانتقاله إلى الخلايا الكيراتينية مما يزيد من كمية هذا الصباغ.

التطبيق الطبي

*يسبب غياب الكروتيزول المُفرز من قشرة الكظر في الإنسان فرط في إفراز الهرمون المنبه لقشرة الكظر ACTH الذي يؤدي بدوره إلى زيادة تصبغ الجلد، كمثال على ذلك **مرض أديسون** Addison disease الذي ينجم عن خلل في وظيفة الغدة الكظرية.*

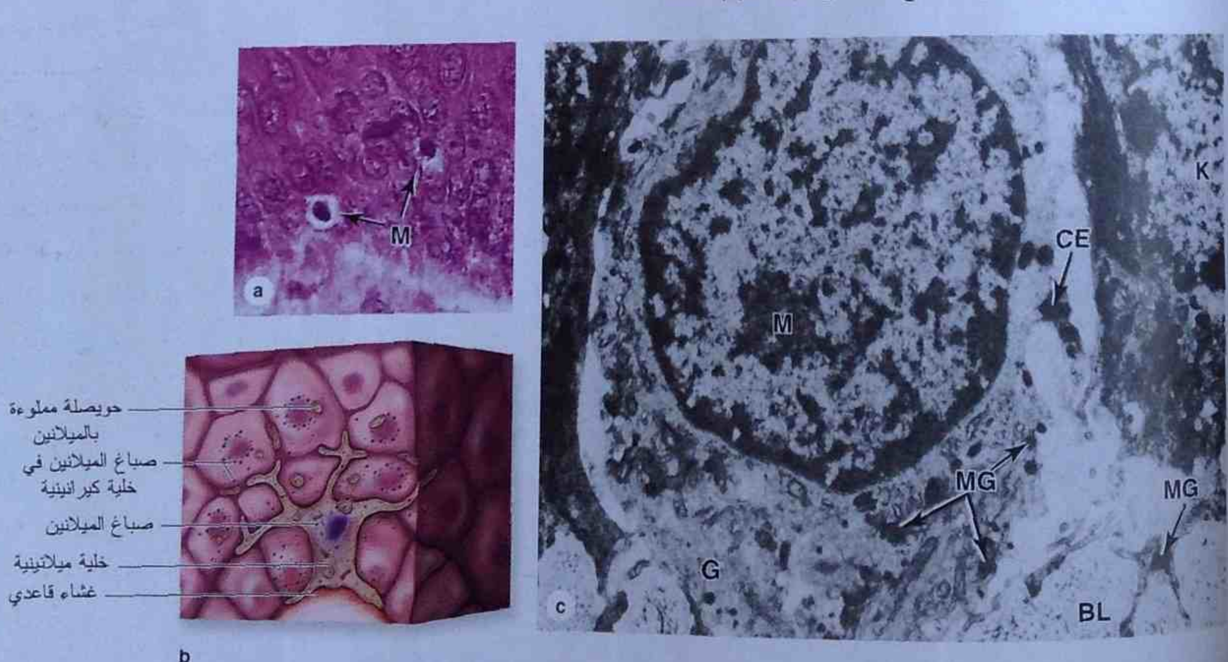
***المهق أو البرص** (Albinism) اضطراب وراثي ينتج عن عدم مقدرة الخلايـــا الميلانينية على تصنيع الميلانين نتيجة لغياب نشاط أنزيم التيروسينيز أو عدم مقدرة الخلايا على امتصاص التيروسين. نتيجة لذلك فإن الجلد يصبح غير محمي بالميلانين من أشعة الشمس وتكون نسبة حدوث سرطان الخلايا القاعدية وسرطان الخلايا الحرشفية (سرطانات الجلد) أكثر.*

إن تنكس أو غياب كامل للخلايا الميلانينية يؤدي إلى فقدان بقعي للصبغة في الجلد ويدعى هذا الخلل البهاق Vitiligo.

الخلايا التغصنية (لانغرهانس)

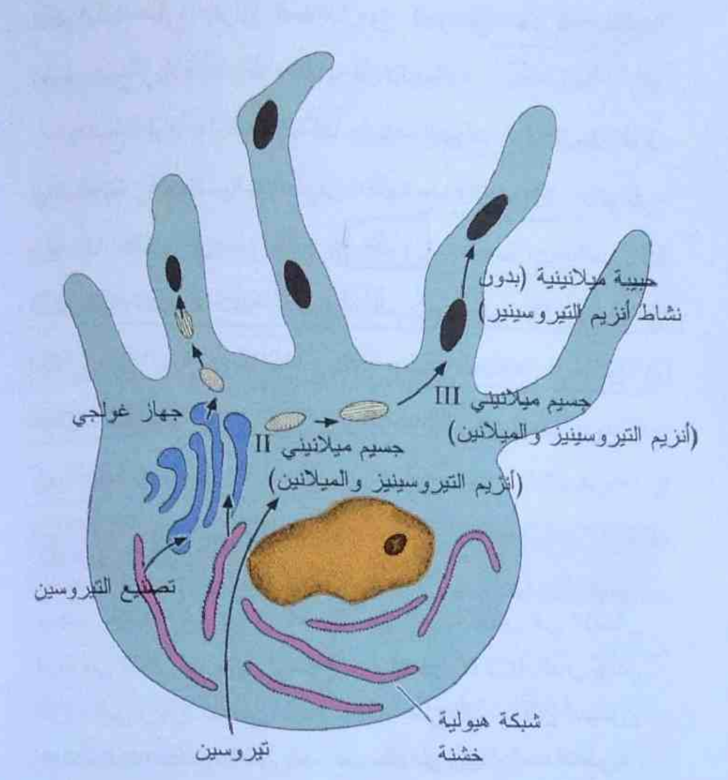
Dendritic (Langerhans) cells

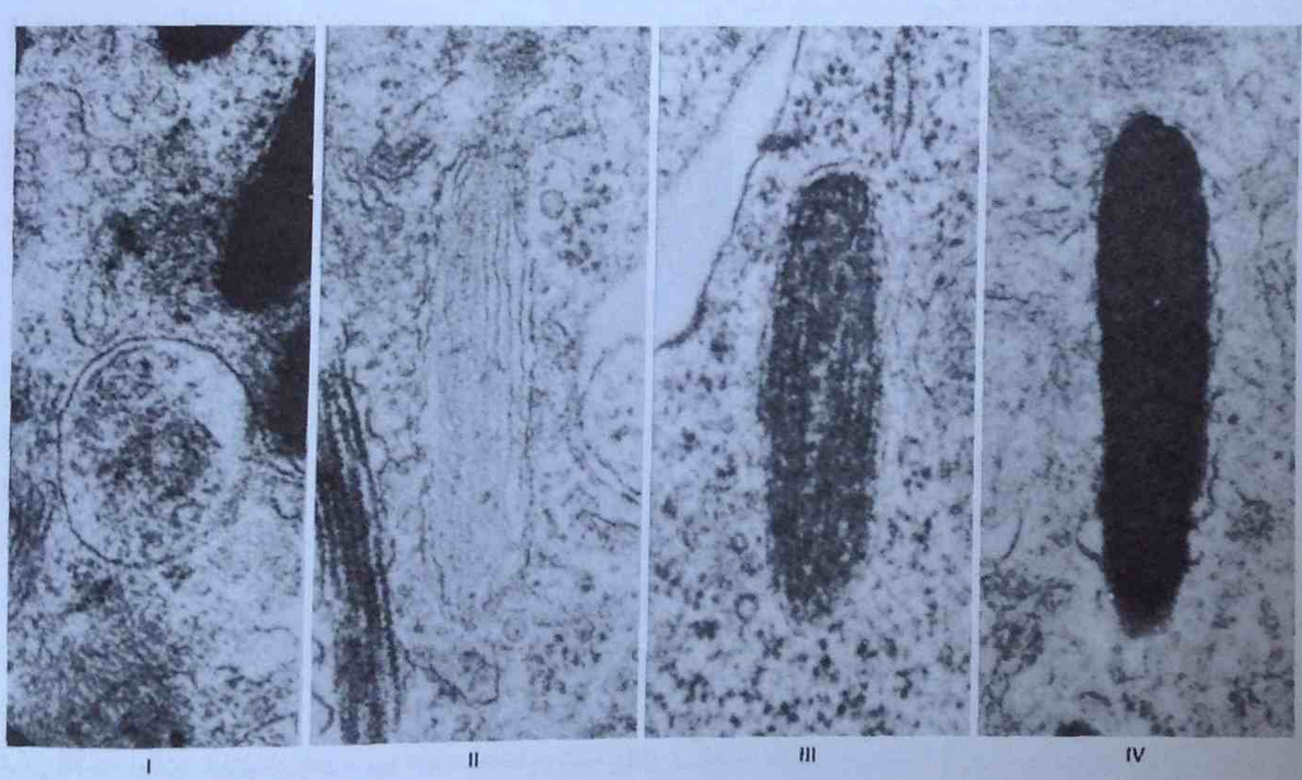
خلايا مقدمة للمستضد تظهر عادة بوضوح في الطبقة الشائكة وتشكل 2-8% من خلايا البشرة. تمتد منها استطالات هيولية بين الخلايا الكيراتينية مشكلة شبكة كثيفة جداً في البشرة (الشكل 6-14). تنشأ هذه الخلايا من نقي العظم وتنتقل عبر الدم إلى الجلد ولها القدرة على ربط ومعالجة وتقديم المستضدات إلى الخلايا التائية بنفس الطريقة التـــي تعمل فيها الخلايا التغصنية المناعية الأخرى في الأعضـــاء الأخرى. لا تستطيع الميكروبات اختراق البشرة



الشكل 6-18: الخلايا الميلانينية. (**a**) صورة مجهرية لخلايا ميلانينية (M) في الطبقة القاعدية من البشرة تقوم بتصنيع حبيبات الميلانين ونقلها إلى الخلايا الكيراتينية المجاورة للطبقة القاعدية والشائكة. تبدو الخلايا الميلانينية النموذجية شاحبة تستند على غشاء قاعدي والميلانين فيها أقل من الخلايا الكيراتينية. تكبير 400، صبغة H&E. (**b**) رسم تخطيطي لخلية ميلانية، ترسل الخلية امتدادات تغصنية غير منتظمة بين الخلايا الكيراتينية المجاورة لنقل الميلانين لهذه الخلايا. (**c**) البنية الدقيقة لخلية ميلانينية تستند على صفيحة قاعدية (BL) فيها أجهزة غولجي متطورة جداً (G) تنتج حويصلات يصنع فيها الميلانين. عند امتلاء الحويصلات بالميلانين تتحول إلى حبيبات ميلانينية (MG) تتجمع في قمم الامتدادات الهيولية التغصنية (CE) قبل نقلها إلى الخلايا الكيراتينية (K)، تكبير 14,000.

الشكل 18-7: تشكل الجسيم الميلانينـــي: (الجزء العلوي) رسم تخطيطي لخلية ميلانينية تظهر المراحل الأساسية لتشكل الميلانين. **(الجزء السفلي)** يوضح نضج الحبيبات الميلانينية بالمجهر الإلكترونـــي. **المرحلة I** (الجسيمات الميلانينية): يُصنع أنزيم التيروسينيز في الشبكة الخشنة ثم يعالج في جهاز غولجي ويتجمع في حويصلات تحتوي ايضاً على مطرق حبيبـــي دقيق مكون من بروتينات أخرى. **المرحلة II**: يبدأ تصنيع الميلانين في جسيمات ميلانينية بيضاوية حيث ينتظم مطرقها في خيوط متوازية يتوضع عليها الميلانين المتبلمر. **المرحلة III**: يتراكم الميلانين في المطرق مشكلاً جسيماً ميلانينياً. **المرحلة IV**: تنضج حبيبات الميلانين ويملأ الميلانين كامل الحويصل. تفقد هذه البنية نشاط أنزيم التيروسينيز ويمتلئ داخل المطرق بالميلانين. تبدو حبيبات الميلانين الناضجة إهليلجية بأبعاد 0.5 × 1 ميكرون واضحة بالمجهر الضوئي. تنتقل حبيبات الميلانين إلى نهايات استطالات الخلية الميلانينية وبعدها إلى الخلايا الكيراتينية المجاورة في الطبقة الشائكة والقاعدية. تنتقل حبيبات الميلانين في الخلايا الكيراتينية إلى المنطقة القريبة من النواة حيث تتراكم كقلنسوة فوق النواة تحمي الـــ DNA من التأثيرات الضارة للأشعة فوق البنفسجية.





دون حدوث تغير في الخلايا التغصنية وإثارة رد فعل مناعي. تشكل خلايا لنغرهانس والخلايا اللمفاوية المنتشرة في البشرة والخلايا المناعية الأخرى المكون الرئيس لمناعة الجلد التلاؤمية (المكتسبة).

نظراً لموقع الجلد فإنه على اتصال مباشر مع العديد من الجزيئات المستضدية لذا تشارك البشرة في المناعة الخلقية والتلاؤمية (الفصل 14) وتؤمن بالإضافة إلى الحماية وظيفة مناعية.

الخلايا اللمسية (ميركل) Tactile (Merkel) Cells

تعد الخلايا الظهارية اللمسية (عموماً يطلق عليها خلايا ميركل) مستقبلات ميكانيكية تشبه الخلايا الكيراتينية الشاحبة اللون، مع وجود خيوط كيراتينية في الهيولى والقليل من الجسيمات الميلانينية إن وجدت. تنشأ من جهاز غولجي حبيبات عصبية مفرزة ذات لب صغير كثيف تحتوي على ببتيدات. تشبه هذه الخلايا صفات الخلايا العصبية الصماوية وتنشأ من خلايا العرف العصبـي وتتوضع في الطبقة القاعدية للبشرة (الشكل 18-2) في المناطق الحساسة للمس وفي قاعدة جريبات الشعر. تشكل السطوح القاعدية والجانبية لهذه الخلايا اتصالات مع الأقراص النهائية المتسعة للألياف غير المغمدة الحسية التـي تخترق الصفيحة القاعدية (الشكل 18-8). تمتلك الخلايا اللمسية وظائف متعلقة بالجهاز الصماوي المنتشر (الفصل 20) إضافة إلى عملها كمستقبلات ميكانيكية للإحساس باللمس.



الشكل 18-8: خلية لمسية (ميركل). الخلايا اللمسية الظهارية متوضعة الطبقة القاعدية لبشرة الجلد ذات حساسية لمسية عالية أصلها من خلايا العرف العصبـي وتؤدي وظيفتها كمستقبلات ميكانيكية. صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ لخلية لمسية في بشرة إصبع من جنين عمره 12 أسبوعاً تحتوي كتلة من حبيبات هيولية ذات لب كثيف (G) قرب غشاء الخلية القاعدي الجانبـي وتتصل مباشرة مع نهاية منتفخة للعصب (N). تكبير 14,000. **الصورة المدرجة.** تشبه الحبيبات في الشكل والمحتوى حبيبات العديد من الخلايا الصماوية العصبية. تكبير 61,500.

التطبيق الطبي

تمتلك خلايا ميركل أهمية سريرية نظراً لكونها منشأ لسرطان خبيث غير شائع من الصعب معالجته. يعد سرطان خلايا ميركل أقل شيوعاً بأربعين مرة من سرطان الخلايا الميلانينية ولكنه أكثر تسبباً للموت بمرتين من سرطان الخلايا الميلانينية.

الأدمة Dermis

نسيج ضام (الشكل 18-1 و18-2) يقوم بدعم البشرة وربطها مع النسيج تحت الجلدي. تختلف سماكة الأدمة تبعاً لمنطقة الجسم إذ تصل إلى أقصى درجة 4 مم في الظهر. إن سطح الأدمة غير منتظم إذ يحتوي على العديد من البروزات أو ما يسمى **حليمات أدمية** Dermal papillae تتشابك مع بروزات البشرة (اسفينات أو تلال بشروية) (الشكل 18-1). تكثر الحليمات الأدمية في المناطق الجلدية التـي تتعرض للضغط وتقوم بدعم وتعزيز قوة الاتصال الأدمي البشروي. في أثناء التطور الجنينـي، تحدد الأدمة المتوسطية مصير تمايز طبقة البشرة الساترة لها. فعلى سبيل المثال، أظهرت التجارب على الفئران بأن أدمة أخمص القدم المأخوذة من الجنين تشكل دائماً بشرة شديدة التقرن بغض النظر عن مكان نشوء الخلايا البشروية.

يوجد دائماً بين الطبقة القاعدية والطبقة الحليمية للأدمة **غشاء قاعدي** Basement membrane يتبع المسار المتعرج للتداخلات بين هذه الطبقات. الغشاء القاعدي بنية مركبة يتكون من **صفيحة شبكية** Reticular lamina **وصفيحة قاعدية** Basal lamina يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي. يجب أن تنتشر المواد الغذائية من خلال الغشاء القاعدي إلى الخلايا الكيراتينية في البشرة غير الوعائية من الأدمة الوعائية.

التطبيق الطبي

*تؤدي التشوهات في الاتصال الأدمي- البشروي إلى نوع واحد من الاضطرابات المنفطة تدعى **شبيه الفقاع الفقاعي** (Bullous pemphigoid). يوجد نوع آخر من الاضطرابات المنفطة يدعى **الفقاع** Pemphigus ناجم عن أذية في المناعة الذاتية للارتباطات بين الخلوية في الخلايا الكيراتينية.*



الشكل 18-9: الألياف المرنة في الأدمة. مقطع في جلد رقيق ملون للألياف المرنة يبين توزعاً كثيفاً للألياف المرنة الداكنة بين حزم الكولاجين الآيوزينية. في الطبقة الحليمية الأدمية ينخفض قطر الألياف المرنة عند اقترابها من البشرة والتحامها بالغشاء القاعدي تكبير 100، صبغة ويغريت للألياف المرنة.

تحتوي الأدمة على طبقتين غير واضحتي المعالم والحدود، الخارجية منها تدعى **الطبقة الحليمية** Papillary layer والعميقة تدعى الطبقة الشبكية Reticular layer (الشكل 18-1). الطبقة الحليمية تشكل الجزء الرئيس للحليمات الأدمية، تتكون من طبقة رقيقة من نسيج ضام رخو وأرومات ليفية وخلايا ضامة أخرى كالخلايا البدينة والبلاعم كما يمكن مشاهدة أيضاً كريات بيضاء مرتشحة. تنشأ من هذه الطبقة لييفات تثبيت Anchoring fibrils كولاجينية نمط VII تخترق الصفيحة القاعدية وتربط الأدمة بالبشرة. أما الطبقة الشبكية فهي طبقة سميكة تتكون من نسيج ضام كثيف غير منتظم (كولاجين نمط I بشكل أساسي) تحتوي على الكثير من الألياف والقليل من الخلايا مقارنة مع الأدمة الحليمية. تحتوي الأدمة على شبكة من الألياف المرنة (الشكل 18-9) لتأمين المرونة للجلد. تمتلئ الفراغات بين الألياف المرنة والكولاجينية بالغليكوزأمينوغليكانات الغنية بالدرماتان المكبرت.

التطبيق الطبي

مع تقدم العمر، تزداد سماكة الألياف الكولاجينية وينقص تصنيعها بينما يزداد عدد وسماكة الألياف المرنة لذا يقدر محتوى جلد الإنسان من الإيلاستين عند البلوغ تقريباً 5 أضعاف كميته في الحياة الجنينية. مع تقدم العمر يلاحظ كثافة في الألياف الكولاجينية ذات الروابط التصالبية وفقدان الألياف المرنة وتنكسها نتيجة التعرض الشديد لأشعة الشمس (Solar elastosis) مسببةً هشاشة وفقدان المرونة وتطور تجاعيد جلدية.

*في العديد من الاضطرابات **كتهدل الجلد** Cutis laxa وداء **إيلير دانلوز** Danlos syndromes Ehlers يلاحظ زيادة في مرونة الجلد والأربطة نتيجة خلل في عملية تصنيع اللييفات الكولاجينية.*

تعد الأدمة مكاناً لنشوء المشتقات البشروية كجريبات الشعر والغدد. كما يوجد غزارة عصبية في الأدمة. إن الأعصاب المؤثرة على البنـــى في الأدمة ألياف ما بعد عقدية للعقد الودية بينما تخلو من نظيرة الودية. تشكل النهايات العصبية الواردة إلى الجلد شبكة في الأدمة الحليمية وحول جريبات الشعر وتنتهي في الخلايا الظهارية اللمسية وفي المستقبلات الحسية المغلفة في الأدمة والنهايات العصبية الحرة (غير مغلفة) بين خلايا البشرة.

النسيج تحت الجلدي Subcutaneous tissue

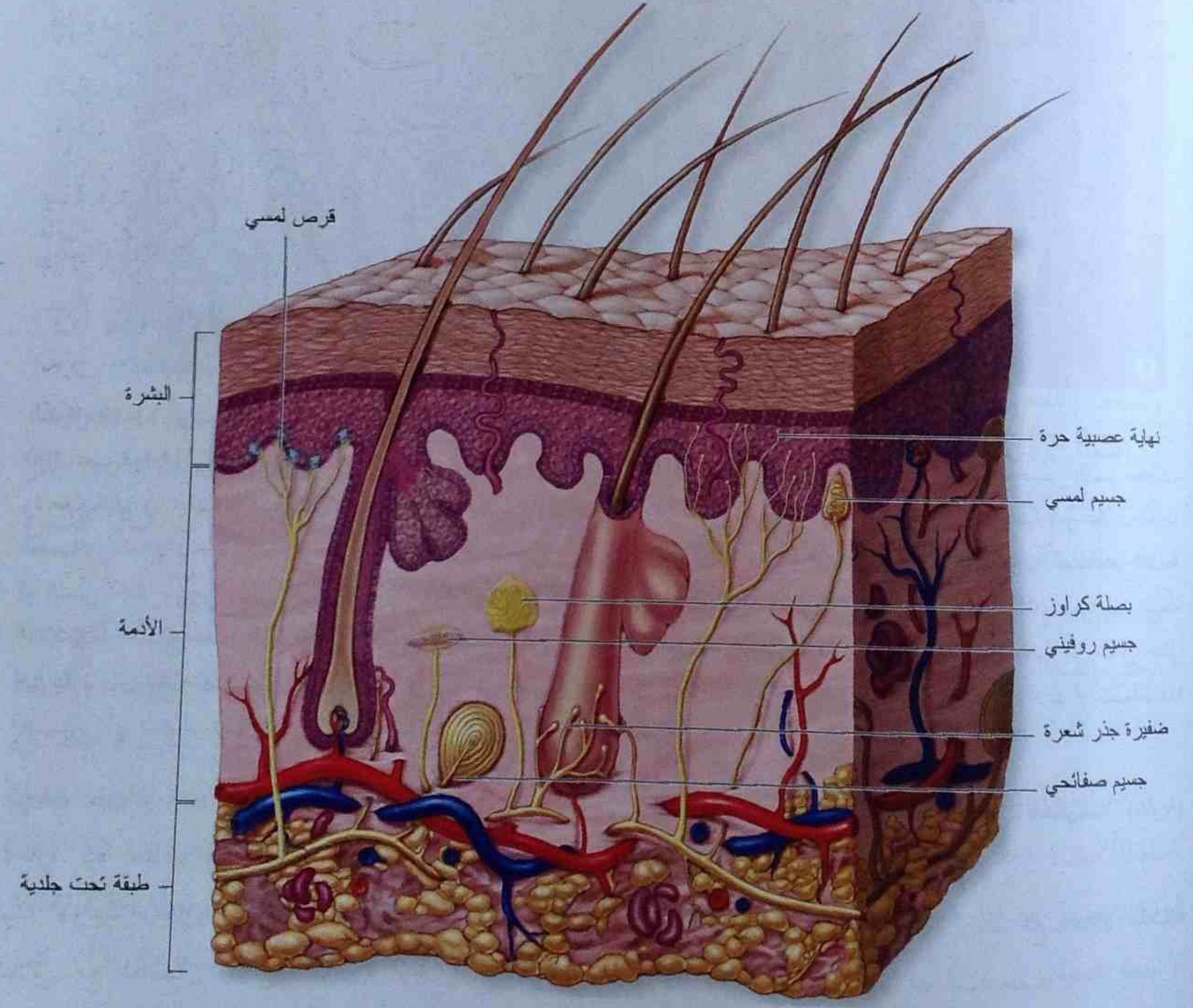
يتكون من نسيج ضام رخو يقوم بربط الجلد بشكل رخو مع الأعضاء السفلية مما يسهل انزلاق الجلد فوقها (الشكل 18-1). تدعى هذه الطبقة أيضاً بالطبقة تحت الأدمية أو اللفافة السطحية وتحتوي غالباً على خلايا شحمية يختلف عددها في مناطق مختلفة من الجسم وتختلف في حجمها حسب الحالة الغذائية. تساهم التروية الدموية الكثيفة في الطبقة تحت الجلدية بامتصاص الأنسولين والأدوية المحقونة بشكل سريع.

الأوعية والمستقبلات الحسية

Vessels & Sensory Receptos

يحتوي النسيج الضام في الجلد على شبكة غنية بالأوعية الدموية واللمفاوية. تشكل الأوعية الدموية التـي تغذي الجلد ضفيرتين أساسيتين (الشكل 18-1): **عميقة** تتوضع بين الأدمة والنسيج تحت الجلدي وأخرى **سطحية** تتوضع بين طبقتـي الأدمة الحليمية والأدمة الشبكية. ترسل **الضفيرة السطحية تحت الحليمية** Subpapillary plexus فروعاً تزود الحليمات الأدمية بشبكة من الشعيرات الدموية المغذية أسفل البشرة مباشرة.

بالإضافة إلى الوظيفة المغذية، تقوم الجملة الوعائية الأدمية بتنظيم حرارة الجسم من خلال العديد **من تفاغرات وريدية شريانية** أو **تحويلات** Arterivenous anastomoses (الفصل 11) تتوضع بين الضفيرتين الرئيسيتين. تعمل التحويلات الوريدية الشريانية على خفض جريان الدم في الطبقة الحليمية لتقليل فقدان الحرارة في الظـروف الباردة



الشكل 18-10: المستقبلات الحسية. يحتوي الجلد على نماذج عديدة من المستقبلات الحسية مسؤولة بشكل أساسي عن الإحساس باللمس. يوجد في البشرة نهايات عصبية حرة وأقراص حسية على ألياف عصبية مرتبطة بخلايا ميركل في الطبقة القاعدية. تحتوي النهايات العصبية الحرة والأقراص اللمسية على ألياف عصبية عارية غير مغلفة كضفيرة جذر الشعرة حول قواعد جريبات الشعرة. تتحسس المستقبلات اللمس الخفيف أو حركة الشعر، إضافة إلى ذلك تستطيع النهايات العصبية الحرة والبشرة تحسس الألم والحرارة الشديدة. توجد مستقبلات لمسية معقدة مغلفة في طبقات النسيج الضام في الأدمة وتشمل مستقبلات اللمس الخفيف (ميسنر) وجسيمات باشينـي الصفائحية التـي تتحسس الضغط والاهتزاز عالي التردد وبصلات كراوز التـي تتحسس الضغط والاهتزاز منخفض التردد وجسيمات روفينـي التـي تتحسس الضغط المستمر والتشوه النسيجي. تعتبر جسيمات روفينـي وبصلات كراوز من المستقبلات الأقل وضوحاً بنيوياً ووظيفياً.



الشكل 18-11: الجسيمات اللمسية والصفائحية. صورة مجهرية تبين أكثر المستقبلات الحسية انتشاراً في الجلد (**a**) جسيم لمسي (ميسنر) تكبير 400، صبغة H&E. (**b**) جسيم صفائحي (باشينـــي) تكبير 40، صبغة H&E. الجسيمات اللمسية (TC) متخصصة بتحسس اللمس الخفيف وتتوضع غالباً في الحليمة الأدمية (DP) قريبة جداً من البشرة (E)، إنها إهليلجية الشكل بطول 150 ميكروناً لها محفظة خارجية (من غلاف الحزمة العصبية) وطبقات داخلية رقيقة متراصة من خلايا شوان متحورة حول مسار العديد من الألياف العصبية. تتحسس الجسيمات الصفائحية الضغط أو اللمس الخشن، وهي بنـــى كبيرة بيضاوية الشكل بطول 1 مم توجد عميقاً في الأدمة الشبكية قرب النسيج تحت الجلدي. هنا فإن المحفظة الخارجية من النسيج الضام تحيط بـــ 15-50 طبقة رقيقة مركزية التوضع من خلايا شوان المتحورة والمفصولة عن بعضها بقليل من سائل خلالي قليل اللزوجة. تدخل العديد من المحاوير من نهاية واحدة في الجسيم وتتوضع في المركز الأسطوانـــي الداخلي للجسيم. يؤدي تحرك أو انضغاط هذا الجسيم من أي اتجاه إلى تغيير مكان المركز الداخلي مما يؤدي إلى توليد دفعة عصبية.

وزيادة جريان الدم لتسهيل فقدان الحرارة في الظروف الحارة. لذا تساهم في المحافظة على درجة حرارة الجسم. تبدأ الأوعية اللمفاوية كأكياس مغلقة في الحليمات الأدمية تتلاقى مع بعضها لتشكل ضفيرتين تتوضع مع الأوعية الدموية.

نظراً لكبر سطح الجلد وتوضعه الخارجي فهو يعمل كمستقبل ممتد لتنبهات الوسط الخارجي حيث يوجد فيه مستقبلات حسية متنوعة تشمل: نهايات عصبية بسيطة دون غطاء دبقي أو كولاجينـــي والعديد من البنـــى المعقدة فيها ألياف حسية مغلفة بالدبق ومحافظ من نسيج ضام (الشكل 18-10). تـــتضمن **المستقبـــلات غير المحفظيـــة** (عارية) Unencapsulated receptors مايلي:

- **أقراص لمسية** Tactile discs ترتبط مع الخلايا اللمسية البشروية وتعمل كمستقبلات لمسية خفيفة.
- **نهايات عصبية حرة** Free nerve endings توجد في الأدمة الحليمية وتمتد إلى الطبقات السفلية للبشرة وهي تستجيب للحرارة العالية والمنخفضة والألم والحكة وتعمل كمستقبلات لمسية.
- **ضفائر جذر الشعرة** Root hair plexuses شبكة من الألياف الحسية تحيط بقواعد جريبات الأشعار في الأدمة

الشبكية تتحس حركة الشعر.

تتضمن المستقبلات المغلفة Encapsulated receptors (المحاطة بمحفظة) مستقبلات آلية لمسية:

- **جسيمات لمسية** Tactile corpuscles تدعى أيضاً **جسيمات مايسنر** Meissner corpuscles هي بنـى إهليلجية بأبعاد 30-75 × 150 ميكروناً عمودية على البشرة في الحليميات الأدمية (الشكل 18-a11) وفي الطبقة الحليمية لأنامل الأصابع وراحتـي اليد وأخمص القدمين وتتحسس اللمس الخفيف.
- **جسيمات صفائحية (باشينـي)** Lamellated (Pacinian) corpuscles بنـى بيضاوية كبيرة تتراوح أبعادها 0.5 × 1 مم. توجد عميقاً في الأدمة الشبكية أو النسيج تحت الأدمة لها محفظة خارجية وتحتوي على 15-50 صفيحة مركزية من خلايا مسطحة لشوان وكولاجين يحيط بمحوار غير مغمد شديد التفرع (الشكل 15-b11). هذه الجسيمات متخصصة بتحسس اللمس الخشن والضغط (اللمس المستمر) والاهتزازات، فحدوث تشوه في المحفظة يؤدي إلى مضاعفة التنبيه الآلي إلى اللب المحواري لبدء الدفع العصبـي.
- **جسيمات كراوز وروفينـي** Krause & Ruffini corpuscles **والجسيمات المغلفة الأخرى** مستقبلات آلية تتحس الضغط في الأدمة، تتميز بنيتها غير الواضحة (الشكل 18-10).

توجد أيضاً مستقبلات آلية صفائحية مغلفة في النسيج الضام للأعضاء الحشوية بما فيها جدار المستقيم والمثانة البولية تتحسس الضغط عند حدوث تشوه (اضطراب) في الأنسجة المحيطة.

الشعر Hair

الشعر بنـى قرنية متطاولة تنشأ من انغمادات في ظهارة البشرة تدعى **جريبات الشعر** Hair follicles (الشكل 18-12). يختلف لون وحجم وشكل وتركيب الشعر حسب العرق والعمر والجنس والمنطقة الجسمية. يوجد الشعر في كافة نواحي الجسم ما عدا راحة اليد وأخمص القدم والشفاه وحشفة القضيب والبظر والشفران الصغيران والمهبل. يوجد في الوجه 600 شعرة/سم^2 بينما يوجد ما يقارب 60 شعرة/سم^2 في بقية أنحاء الجسم. ينمو الشعر بشكل متقطع إذ يملك فترات نمو وفترات راحة. لا يحدث نمو الشعر بتوقيت زمنـي محدد في كافة مناطق الجسم وحتـى في المنطقة الواحدة. تختلف الفترات الزمنية للنمو والراحة حسب المنطقة. فعلى سبيل المثال، قد تستغرق **فترة النمو (طور تنامي الشعرة** Anagen) في فروة الرأس عدة سنوات بينما تستغرق فترات تراجع الجريبات **(طور تراجع الشعرة** Catagen) وعدم النشاط **(طور خمول الشعرة** Telogen) 3-4 أشهر. يتأثر نمو الشعر بشدة في منطقة الوجه والعانة بالهرمونات الجنسية وخاصة الأندروجينات.

يحتوي **جريب الشعرة** Hair Follicle في أثناء فترة النمو على اتساع نهائي يدعى **بصلة الشعرة** Hair blub (الشكل 18-12). تنغرس الحلمة الأدمية في قاعدة بصلة الشعر وتحتوي على شبكة لشعيرات دموية ضرورية لبقاء جريب الشعر. إن فقدان جريان الدم يؤدي إلى موت جريب الشعر. تشكل الخلايا البشروية المغطية للحلمة الأدمية **جذر الشعرة** Hair root الذي ينتج ويستمر مع **ساق الشعرة** Hair shaft بارزاً على سطح الجلد.

إن الخلايا الظهارية (الكيراتينية) التـي تشكل بصلة الشعر تشبه خلايا الطبقة القاعدية والشائكة لبشرة الجلد، تنقسم هذه الخلايا باستمرار وتخضع للتقرن وتتمايز إلى أنواع خاصة من الخلايا. في بعض أنواع الشعر السميك تنتج خلايا المنطقة المركزية في جذر الشعرة عند قمة الحليمة الأدمية خلايا كبيرة فيها فجوات متوسطة التقرن تشكل **لب الشعرة** Medulla (الشكل 18-b12 و18-13). تتمايز الخلايا الأخرى إلى خلايا شديدة التقرن تتجمع في مجموعات خلوية متراصة لها شكل مغزلي تشكل **قشرة الشعرة** Hair cortex. تشكل الخلايا المحيطية **جليدة الشعرة** Hair Cuticle، تشكل طبقة رقيقة شديدة التقرن مكونة من خلايا تشبه الحصى تغطي القشرة (الشكل 18-c12 و18-13). تنتقل حبيبات الميلانين من الخلايا الميلانينية في بصلة الشعر إلى الخلايا الظهارية التـي تتمايز فيما بعد لتشكل الشعر.

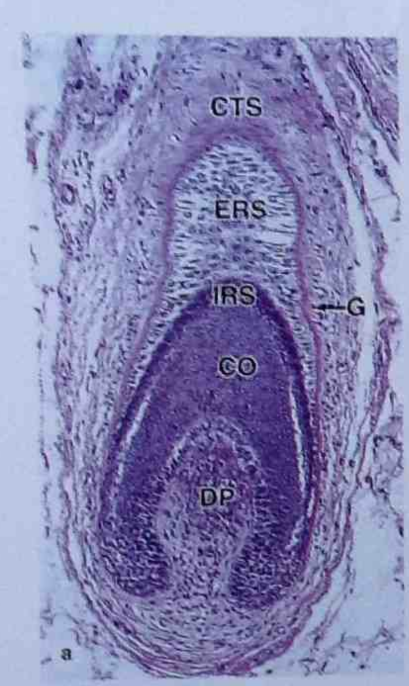
ساق الشعرة (فوق البشرة)
جذر
غدة دهنية
جريب الشعرة
العضلة الناصبة للشعر
مطرق
خلايا ميلانينية
حليمة الشعرة
a

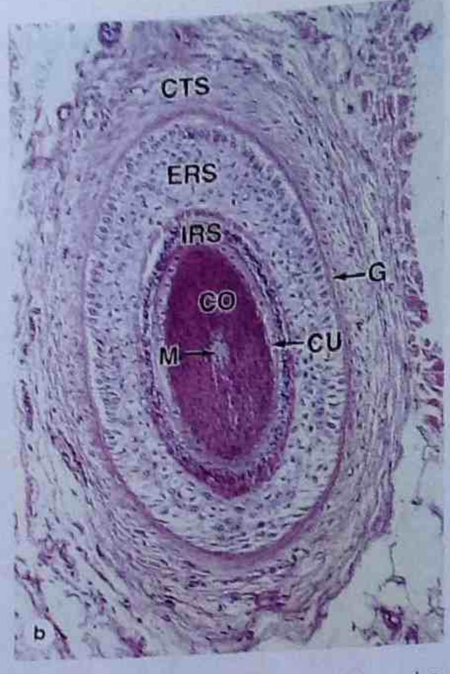
غمد النسيج الضام لجذر الشعرة
غمد النسيج الظهاري لجذر الشعرة
جريب الشعرة
اللب
القشرة
المطرق
بصلة الشعرة
حليمة الشعرة
b

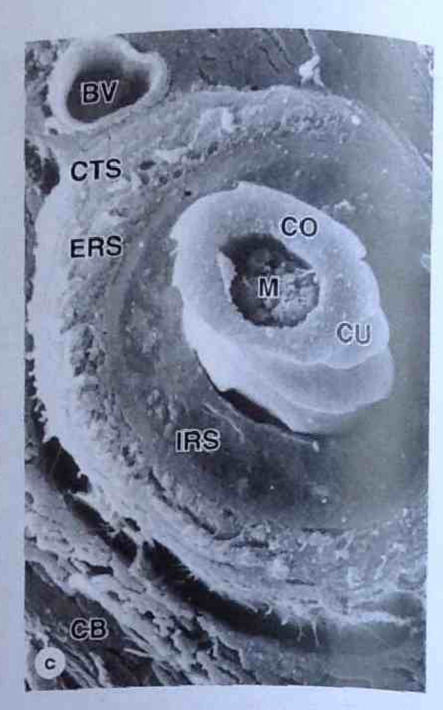

c

الشكل 18-12: الشعر. تمتلك جميع أنماط الشعر في الجسم نفس التركيب، تتشكل جميعها من جريبات الشعر الممتدة عميقاً في الأدمة والمشتقة من طبقة البشرة. تتشكل غدة زهمية أو أكثر من نفس البشرة النامية في الأسفل ويطلق على كامل البنية وحدة زهمية شعرية Pilosebaceous unit، تحتوي على عش خاص فيه خلايا جذعية للخلايا كيراتينية. (**a**) رسم تخطيطي للأجزاء الرئيسة لجريب الشعر بما فيها العضلة الناصبة للشعرة التي تعمل على سحب الشعرة المنتصبة والغدد الزهمية التي تفرغ في جريب الشعر بالقرب من البشرة.

(**b**) صورة مجهرية للب وقشرة جذر الشعرة مقطوعة بشكل طولاني وأيضاً أغماد النسيج الضام والظهاري المحيطان بالشعرة النامية. يُظهر الشكلان حلمة أدمية وحملة وعائية مجهرية داخلة في قاعدة جريب الشعر. تحاط الأدمة المغذية بمطرق من خلايا ظهارية مشابهة لخلايا الطبقة المنتشة. تتكاثر خلايا المطرق وتأخذ حبيبات الميلانين وتخضع لعملية تقرن لتتمايز إلى ثلاث طبقات مركزية التوضع في الشعرة. تمثل الطبقة الخارجية الرقيقة جليدة (قشيرة) الشعرة التي تتكون من خلايا شبيهة بالحصى. تكبير 180 و70 صبغة H&E. (**c**) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح يبين جليدة (قشيرة) ساق الشعرة المنبثقة من الطبقة القرنية في جريب الشعر، تكبير 260.







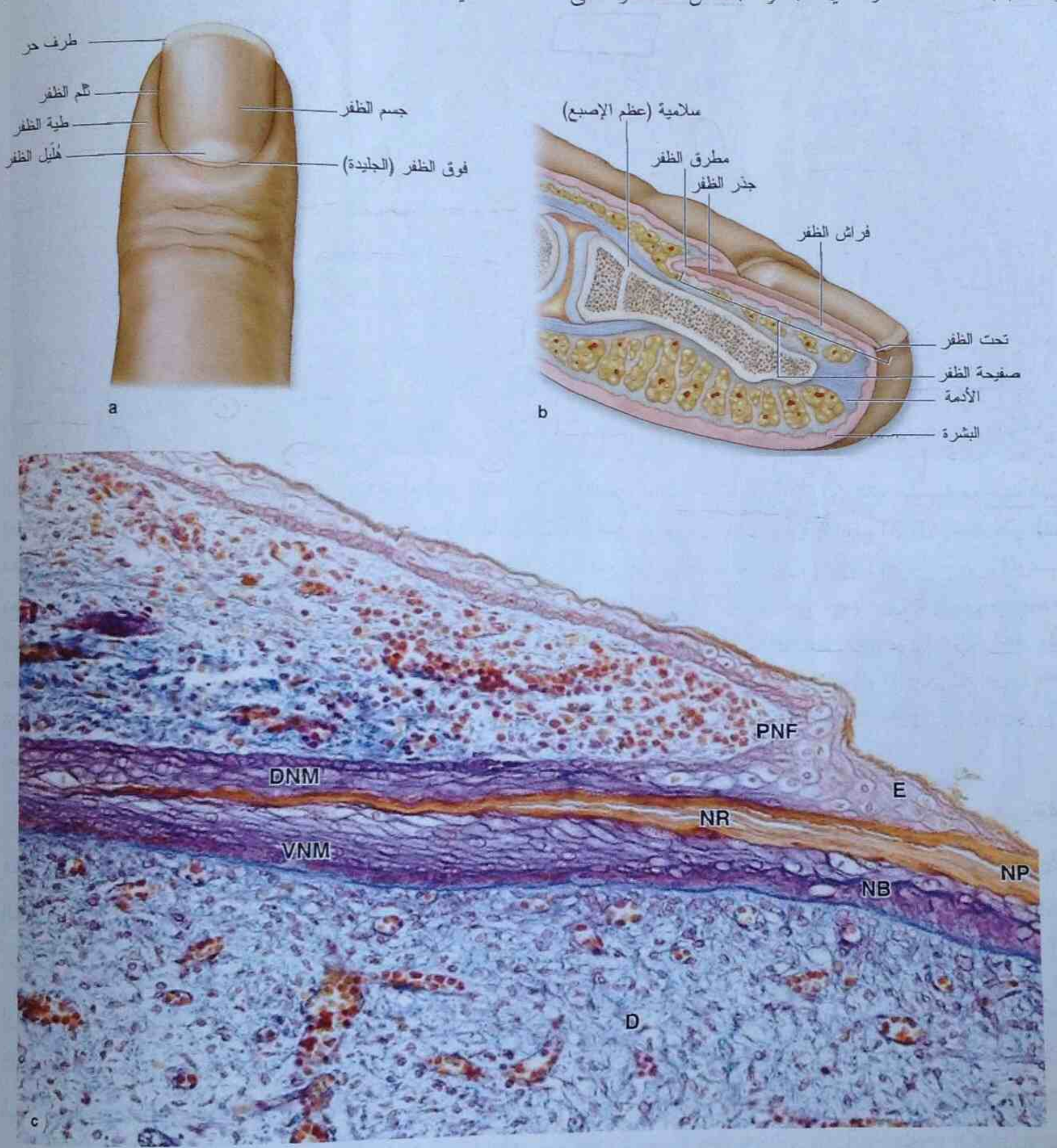
الشكل 13-18: طبقات وجريب الشعرة. **(a)** مقطع مائل لقاعدة جريب الشعرة يوضح حلمة أدمية (DP) وعائية مستمرة مع غمد النسيج الضام المحيطي (CTS). تحاط الحلمة بالجزء العميق من الغمد الظهاري الذي يتواصل مع غمدي جذر الشعرة الداخلي (IRS) وغمد جذر الشعرة الخارجي (ERS). يستمر كلا الغمدين بدورهما مع البشرة الجلدية المطبقة. يتوضع خارج غمد جذر الشعرة الخارجي غشاء زجاجي (G) مستمر مع الغشاء القاعدي للبشرة الجلدية. تتكاثر الخلايا الظهارية الكيراتينية حول الحلمة وتتمايز كجذر الشعرة نفسها. فوق الحلمة يمكن مشاهدة القشرة فقط (CO) بوضوح في هذا الشكل. تكبير 140، صبغة H&E. **(b)** مقطع عرضي في جذر الشعرة يبين نفس طبقات جريب الشعر ولكن طبقات جذر الشعرة والتـــي تبدو واضحة تشمل اللب (M) والقشرة (CO) والجليدة (CU). تكبير 140، صبغة H&E. **(c)** صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح لنفس العينة يظهر منظر مختلف لطبقات جذر الشعرة بما فيها طبيعة الخلايا الشبيهة بالحصى في سطح الجليدة الرقيقة ووعاء دموي صغير (BV) وحزم كولاجينية (CB) في الأدمة المحيطية. تكبير 2600.

تتواصل خلايا الطبقة الخارجية لبصلة الشعرة مع ظهارة غمد الجذر Root sheath والذي يميز فيه طبقتين: **غمد جذر الشعرة الداخلي** Internal root sheath يحيط بشكل كامل بالجزء الأولي من جسم الشعرة (ساق الشعرة) ويتراجع فوق مستوى الغدد الزهمية. إن **غمد جذر الشعرة الخارجي** External root sheath يغطي الغمد الداخلي ويمتد إلى البشرة حيث يتواصل مع الطبقة القاعدية والشائكة.

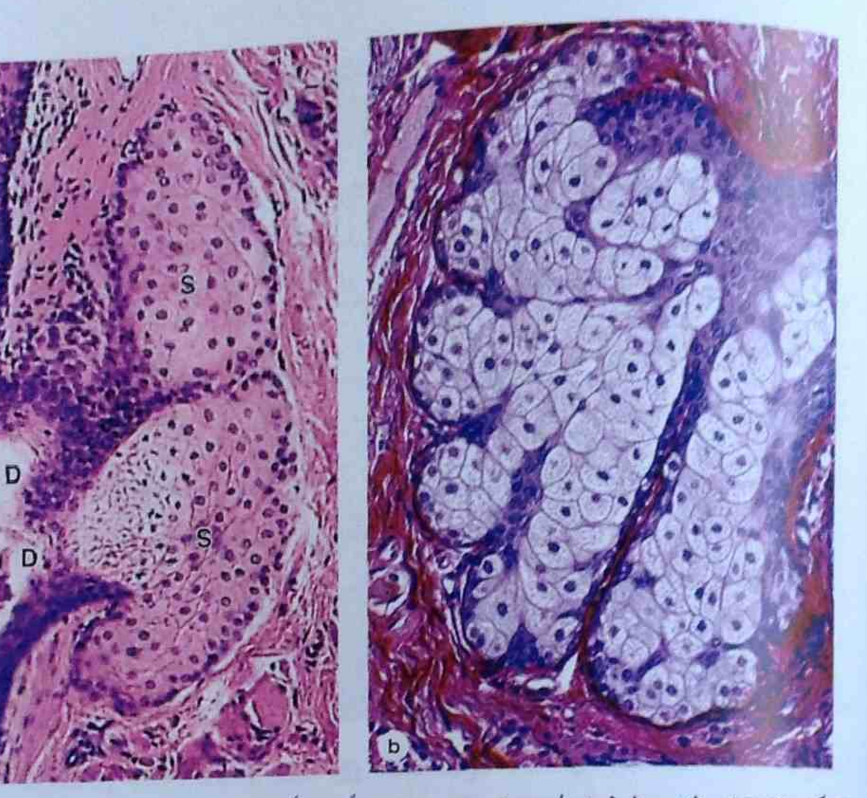
تنفصل الأدمة عن جراب الشعر بطبقة رقيقة غير خلوية زجاجية تمثل غشاء قاعدياً سميكاً تدعى **الغشاء الزجاجي** Glassy membrane (الشكل 18-13). تشكل الأدمة المحيطة غمداً من نسيج ضام. تسير من منتصف هذا الغمد إلى الطبقة الأدمية الحليمية حزم من خلايا عضلية ملساء تدعى **العضلات الناصبة للشعرة** Arrector pili Muscle (الشكل 18-1 و18-2). يؤدي تقلصها إلى سحب ساق الشعرة وجعلها أكثر انتصاباً عموماً في الوسط البارد للمحافظة على طبقة من الهواء الساخن قرب الجلد. ينتج عن تقلص العضلات الناصبة للشعر في المناطق التـــي تحتوي على شعر ناعم نتوءات دقيقة على سطح الجلد (نتوءات وزية أي منظر شبيه بجلد الوز) لتشوه الأدمة الملاصقة للشعرة في أثناء تقلص العضلات.

يعود لون الشعر إلى نشاط الخلايا الميلانينية المتوضعة بين الحليمة والخلايا الظهارية لجذر الشعرة. تقوم الخلايا الميلانينية بتصنيع حبيبات الميلانين و نقلها إلى الخلايا الكيراتينية بنفس الآلية التـــي تحدث في البشرة. تختلف عملية التقرن في الشعرة عن البشرة بما يلي: (1) بخلاف التقرن في البشرة حيث يؤدي التمايز الانتهائي لجميع خلايا البشرة إلى تشكل طبقة متقرنة، بينما تتمايز خلايا جذر الشعرة إلى أنواع خلوية في اللب والقشرة وجليدة الشعرة والتـــي تختلف بعض الشيء في بنيتها الدقيقة وصفاتها الكيميائية النسيجية ووظيفتها. (2) يتميـــز كيراتيـــن الشعر بكونه أكثر صلابة

وكثافة من الطبقة المتقرنة في البشرة محافظاً على بنيته لمدة أطول. (3) يحدث التقرن في البشرة بشكل مستمر على كامل سطح الجلد بينما في الشعرة يكون متقطعاً ويحدث فقط في جذر الشعرة.



الشكل 18-14: الأظافر. مشتقات قاسية متقرنة تتشكل بآلية مماثلة لعملية تقرن الطبقة المتقرنة في بشرة الجلد والشعر. **(a)** منظر سطحي لإصبع يبين الأجزاء الرئيسة للظفر بما فيها منطقة بيضاء هلالية الشكل تدعى هُليل أو قمير الظفر الذي يكتسب لونه من مطرق الظفر غير الشفاف وصفيحة الظفر غير الناضجة أسفل منه. **(b)** رسم تخطيطي لمقطع سهمي في الإصبع يتضمن التفاصيل الداخلية الأساسية ويُظهر طية تحت الظفر التي يتم فيها ارتباط النهاية الحرة لصفيحة الظفر مع البشرة. **(c)** صورة مجهرية لمقطع سهمي في إصبع جنين يبين ميزابة الظفر الدانية (PNF) وامتدادها البشروي الذي يدعى جليدة أو مقدمة الظفر. جذر الظفر (NR) هو المنطقة الأكثر قرباً من صفيحة الظفر (NP) ويتشكل بطريقة مشابهة لتشكل جذر الشعر من خلال تكاثر وتمايز الخلايا الكيراتينية. تشكل هذه الخلايا مطرق الظفر الظهري (DNM) ومطرق الظفر البطني (VNM) والتي تساهم في تزويد جذر الظفر بخلايا كيراتينية. تبقى صفيحة الظفر الناضجة ملتصقة بفراش الظفر (NB) الذي يتكون من الطبقة القاعدية والشائكة فوق الأدمة (D) والذي يندفع إلى الأمام فوق فراش الظفر من خلال النمو المستمر لمطرق الظفر. تكبير 100، صبغة ثلاثي كروم لمالوري.



الشكل 18-15: الغدد الزهمية. تُفرز الغدة الزهمية مزيجاً معقداً من الشحوم يدعى الزهم إلى قنوات قصيرة تفتح عادة في جريبات الشعر. (**a**) صورة مجهرية تبين خلايا صغيرة قرب المحفظة من النسيج الضام تتكاثر وتعطي عنبة مكونة من خلايا زهمية كبيرة (S) تخضع لتمايز انتهائي بامتلائها بقطرات شحمية صغيرة ومن ثم تتفكك في قنوات (D) بالقرب من جسيم الشعرة (H) مع فقدان نواها وعضياتها الأخرى. تكبير 122، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية توضح محفظة الغدة والخلايا الزهمية المتمايزة بتكبير عالٍ. تكبير 400، صبغة H&E. إن إفراز الزهم مثال نموذجي عن الإفراز المنفرز (الكلي) حيث تموت كامل الخلية وتساهم في المنتج الإفرازي. يؤدي التكاثر الثابت للخلايا المحيطية داخل المحفظة إلى دفع الزهم ببطء وباستمرار إلى القنوات. الخلايا العضلية الظهارية غير موجودة.

الأظافر Nails

تتشكل الأظافر بعملية مشابهة للتقرن وهي صفائح متقرنة يمكن ثنيها من الكيراتين على السطح الظهري للسلاميات القاصية (الشكل 18-14). يشكل الجزء الداني من الظفر جذر الظفر الذي يُغطى بطية جلدية دانية رقيقة تخلو من الأشعار والغدد الزهمية. تشكل الطبقة المتقرنة البشرية الممتدة من طية الظفر الدانية **الجليدة أو ما يسمى فوق الظفر** Eponychium or Cuticle. ترتبط **صفيحة الظفر** Nail plate المتقرنة مع سرير البشرة الذي يدعى **فراش الظفر** Nail bed الذي يحتوي فقط على الطبقة القاعدية والشائكة. تنشأ صفيحة الظفر من **مطرق الظفر** Nail matrix الذي يمتد من جذر الظفر. تتكاثر خلايا المطرق وتهاجر بعيداً وتصبح متقرنة مشكلةً جذر الظفر الذي ينضج كصفيحة الظفر وتستمر في النمو في المطرق وتندفع إلى الأمام فوق سرير الظفر (لا يساهم في تشكيل صفيحة الظفر) بمقدار 3مم/شهرياً لظفر الإصبع و1مم/شهرياً لظفر القدم. تصبح النهاية القاصية لصفيحة الظفر حرة عن سرير الظفر في مكان الطية البشروية المسماة تحت الظفر Hyponychium والتـي تقطع أو تزال. تؤمن صفيحة الظفر الشفافة والظهارة الرقيقة لفراش الظفر نافذة مفيدة لمعرفة كمية الأوكسجين في الدم من خلال لون الدم في الأوعية الجلدية.

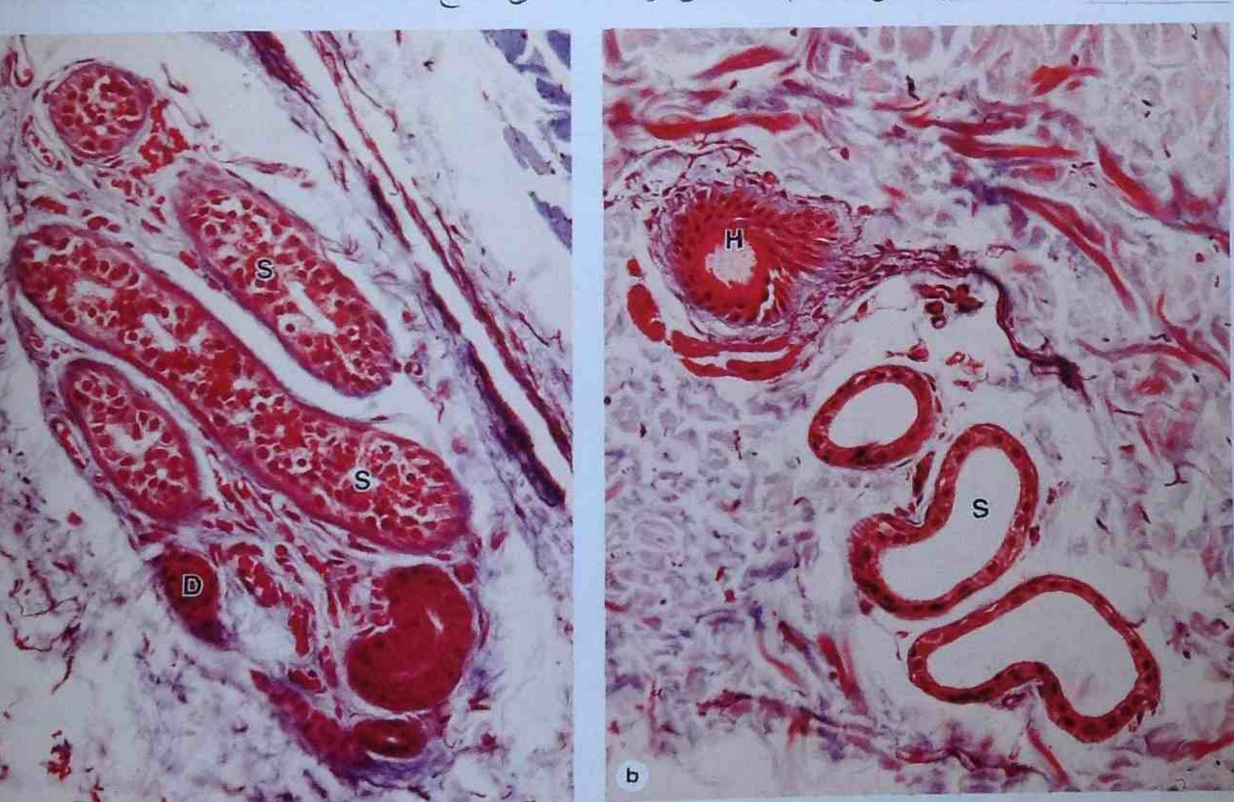
الغدد الجلدية Glands of the Skins

الغدد الزهمية Sebaceous Glands

تنغمس في أدمة معظم سطوح الجسم باستثناء الجلد "السميك غير المشعر" (الجلد الأملس) في راحة اليد وأخمص القدم. يقدر عدد الغدد بنحو (100) غدة في كل 1 سم^2 في الجلد ولكنها تكـثر في جلد الوجـه والجبهة وفروة الرأس

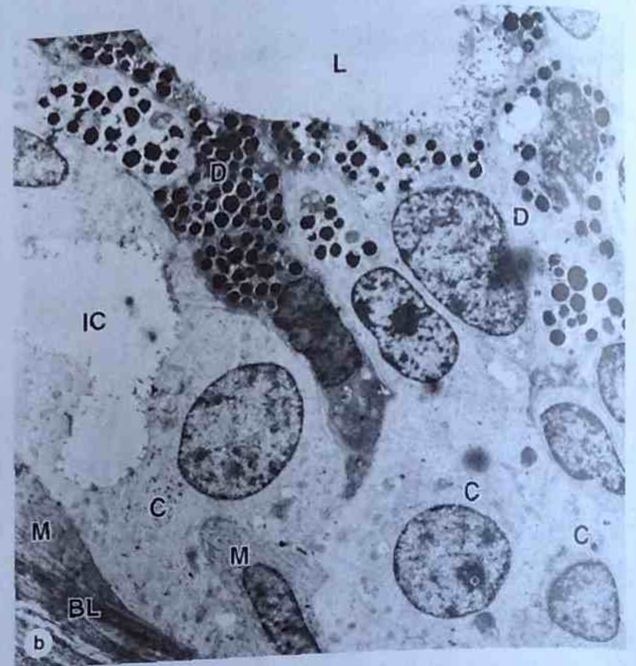
وتقدر بنحو 400-900 غدة/سم^2. الغدد الزهمية هي عنبية متفرعة فيها العديد من العُنَيْبات المتصلة بقناة قصيرة تنتهي عادة في الجزء العلوي لجراب الشعر (الشكل 18-12). تحتوي المنطقة البارزة لجريب الشعر على عش (تجمع) خلايا جذعية تعطي خلايا جريب الشعر ومطرقاً وبشرة مجاورة وغدداً زهمية ملحقة. في بعض المناطق الخالية من الشعر كالغدد التناسلية والجفون والحلمات تفتح قنوات الغدد الدهنية مباشرة في سطح البشرة. تتكون العُنَيْبات الزهمية من طبقة قاعدية من خلايا ظهارية غير متمايزة مسطحة مستندة على صفيحة قاعدية. تتكاثر هذه الخلايا وتتحرك باتجاه منتصف العنبة وتخضع لعملية تمايز انتهائي على خلايا كبيرة منتجة للشحم تمتلئ هيولاها بقطيرات شحمية صغيرة كخلايا زهمية Sebocytes (الشكل 18-15). تتكمش نواها بشكل تدريجي وتخضع لبلعمة ذاتية مع عضياتها الخلوية الأخرى وقرب القناة تنفصل وتحرر الشحوم بالإفراز المُنْفَرِز (الكلي). يدعى الناتج الإفرازي بالزهم Sebum الذي يطرح تدريجياً على سطح الجلد على طول جريب الشعر أو القناة.

يتركب الزهم من مزيج معقد من الشحوم بما فيها أسترات الشمع والسكوالين Squalene والكوليسيترول والغليسيريدات الثلاثية التـــي تتحلمه بأنزيمات بكتيرية بعد الإفراز. يزداد إفراز الغدد الزهمية بعد البلوغ بتحفيز من الهرمون الذكري التستوستيرون في الرجال والأندروجينات الكظرية والمبيضية في النساء. من الوظائف النوعية للزهم يبدو أنها تتضمن المساعدة في الحفاظ على الطبقة المتقرنة والشعر بالإضافة إلى كونه كمضاد خفيف للفطور والجراثيم على سطح الجلد.



الشكل 18-16: الغدد الناتحة والمفترزة (بائدة الذورة) العرقية. (**a**) صورة مجهرية لغدة عرقية ناتحة تلعب دوراً هاماً في التنظيم الحراري من خلال إنتاج سائل يتبخر على سطح الجسم، وبالتالي تبريده. تحتوي الغدد الناتحة نسيجياً على لمعات صغيرة في الأجزاء الإفرازية (S) والقنوات (D) وكلاهما له مظهر مكعبـــي مطبق غير منتظم. (**b**) يقتصر وجود الغدد العرقية المفترزة (بائدة الذروة) بشكل أساسي على المنطقة العجانية والإبط، وتفرز منتجاً غنياً بالبروتين بخواص فرمونية. تكون لمعات الجزء الإفرازي فيها (S) أكبر حجماً من نظيراتها في الغدد الناتحة وتفتح قنواتها في جريبات الشعر (H) أكثر من سطح البشرة. كلاهما تكبير 200، صبغة ثلاثي الكروم لمالوري.





الشكل 18-17: الخلايا المفرزة في الغدد العرقية الناتحة. **(a)** تحتوي الأجزاء الإفرازية في الغدد العرقية الناتحة على ظهارة مطبقة مكعبة تحتوي على نماذج خلوية لها خواص تلوينية مختلفة. تحتوي الخلايا الأقرب إلى اللمعة على حبيبات أيوزينية التلون. تكبير 400، صبغة ثلاثي كروم لمالوري. **(b)** صورة بالمجهر الالكتروني لثلاثة أنواع من الخلايا. خلايا عضلية ظهارية (M) توجد في الصفيحة القاعدية (BL) وخلايا هرمية غير منتظمة داكنة (D) بالقرب من اللمعة مملوءة بحبيبات إفرازية أيوزينية كثيفة. من ضمن المنتجات المفرزة في هذه الحبيبات ببتيدات مضادة للجراثيم ومكونات مناعية خلفية أخرى. الخلايا الشفافة (C) أسطوانية تستند نهايتها القاعدية على صفيحة قاعدية وتقوم بنقل سريع للماء من السائل الخلالي في الأدمة الغنية بالشعيرات الدموية مباشرة إلى اللمعة أو إلى قنيوات دقيقة بين خلوية (IC) التي تتواصل مع اللمعة. يُعاد امتصاص شوارد الصوديوم من السائل بفعل الخلايا الموجودة في القنوات والتي تبدو واضحة في الزاوية السفلية اليسارية من الشكل **(a)**. تكبير 6500.

التطبيق الطبي

يتدفق الزهم باستمرار، وإن حدوث اضطراب في إفراز وجريان الزهم هو من أحد الأسباب الذي يؤدي إلى تطور حب الشباب Acne، وهو التهاب مزمن للغدد الزهمية المسدودة يكثر حدوثه عموماً في أثناء وبعد فترة البلوغ.

الغدد العرقية Sweat Glands

مشتقات ظهارية مغموسة في الأدمة تفتح على سطح الجلد (الشكل 18-1) أو في جريبات الشعر. تختلف الغدد العرقية الناتحة والفارزة (دائمة الذروة) في أماكن الوجود والوظائف والتفاصيل البنيوية.

الغدد العرقية الناتحة Eccrine sweat gland واسعة الانتشار في الجلد (الشكل 18-16 و18-17)، وتغزر في أخماص الأقدام (620/سم^2). يقدر عددها ما يقارب 3 ملايين في الإنسان العادي وبذلك تماثل تقريباً حجم الكلية ولها القدرة على إنتاج ما يقارب 10 ليتر في اليوم وهو معدل إفرازي يفوق الغدد العرقية الفارزة الأخرى. إن التعرق هو استجابة فيزيولوجية لزيادة حرارة الجسم في أثناء التمارين الرياضية أو الإجهاد الحراري ويُعد في الإنسان من أكثر الوسائل فعالية في تنظيم حرارة الجسم.

تبدو الأجزاء الإفرازية والقنوية في الغدد العرقية الناتحة ملتفة وذات لمعات صغيرة. يبدو الجزء الإفرازي عموماً شاحب اللون أكثر من القنوات ويحتوي على ظهارة مكعبة مطبقة تتكون من ثلاثة نماذج من الخلايا (الشكل 18-17): **خلايا نيرة (شفافة)** Clear cells، هرمية أو اسطوانية تنتج العرق وتكثر فيها المتقدرات والزغيبات لزيادة مساحة السطح. يُنقل السائل الخلالي من منطقة الأدمة المحيطة بالغدة والغنية بالأوعية الدموية من خلال الخلايا الشفافة مباشرة إلى اللمعة أو إلى قُنيوات بين خلوية تفتح في اللمعة. و **خلايا داكنــة** Dark cells توجد بأعداد كبيرة كالخلايا الشفافة

وتبدو هرمية تبطن معظم السطح اللمعي ولا تلامس الصفيحة القاعدية (الشكل 18-17). تعد الخلايا الداكنة خلايا شبه مخاطية تمتلئ بحبيبات فيها بروتينات سكرية وما تزال وظيفتها غير مفهومة تماماً ولكنها تحتوي على مكونات المناعة الخلقية إضافة إلى نشاطها المضاد للجراثيم. و**الخلايا العضلية الظهارية** Myoepithelial cells تستند على صفيحة قاعدية (الشكل 27) ويساهم تقلصها في طرح المفرزات إلى القناة.

تتكون قنوات الغدد العرقية الناتحة من طبقتين من خلايا ظهارية أكثر حامضية، تمتلئ بالمتقدرات وأغشيتها غنية بمضخة الصوديوم والبوتاسيوم. تمتص هذه القنوات شوارد الصوديوم لمنع الفقدان المفرط لهذه الكهارل. بعد تحرره على سطح الجلد يتبخر العرق مؤدياً لتبريده. إضافة لأهمية العرق في التبريد تعمل الغدد العرقية كعضو إطراحي احتياطي للتخلص من الفضلات النتروجينية والأملاح الزائدة.

الغدد العرقية المفترزة (بائدة الذروة) sweat gland Apocrine يقتصر وجودها بشكل أساسي في منطقة الإبط والمنطقــة حول الشرجيــة. يعتمد تطورها (دون نشاطها الوظيفي) على الهرمونات الجنسية وتبقى غير كاملة التطور حتــى البلوغ. تتمثل أكثر الاختلافات النسيجية وضوحاً بين كلا النوعين من الغدد العرقية باللمعة الكبيرة في الغدد بائدة الذروة (الشكل 18-16). تحتوي الأجزاء الإفرازية في هذه الغدد على خلايا مكعبة بسيطة أيوزينية ، في قمتها العديد من الحبيبات الإفرازية التــي تخضع للإخراج الخلوي. لذا فإن تسميتها بالغدد المفترزة (بائدة الذروة) غير صحيح كون خلاياها فارزة (دائمة الذروة) وليست بائدة الذورة. غالباً ما تمتلئ لمعة الغدد العرقية بإفرازات غنية بالبروتينات وتساهم الخلايا العضلية الظهارية في طرح مفرزاتها لقنوات تفتح في جريبات الشعر. يشبه تركيب جدار القنوات في هذه الغدد نظيرتها في الغدد الناتحة. تفرز هذه الغدد إفرازات لزجة عديمة الرائحة في البداية ولكن تكتسب رائحة خاصة نتيجة النشاط الجرثومي. إن إنتاج الفيرمونات تم إثباته في العديد من الثديات بما فيها الإنسان ولكن بكميات قليلة أو نادرة. تتعصب الغدد العرقية بائدة الذروة بنهايات عصبية أدرينية بينما تتلقى الغدد العرقية الناتحة نهايات عصبية كولينية.

الجهاز البولي The Urinary System

الكلى
جريان الدم
الجسيمات الكليوية وترشيح الدم
النبيب الملفف الداني
العروة الكليونية (عروة هانلي)
النبيب الملفف القاصي والجهاز المجاور الكببي
النبيبات والقنوات الجامعة
الحالب والمثانة والإحليل

يتألف الجهاز البولي من زوج من الكلى وحالبين ومثانة وإحليل. يساهم الجهاز البولي في الحفاظ على توازن الجسم من خلال عمليات معقدة تشمل ما يلي:

- **ترشيح الفضلات الخلوية من الدم**
- **إعادة الامتصاص الانتقائي للماء والمواد المنحلة**
- **طرح الفضلات والماء الفائض كبول**

يعبر البول المتشكل في الكليتين من خلال الحالب ومنه إلى المثانة حيث يختزن بشكل مؤقت وبعدها يتحرر إلى الخارج عبر الإحليل. تنتج الكليتان ما يقارب 125 مل من الرشاحة في كل دقيقة، يعاد امتصاص 124 مل منها ويطرح 1 مل عبر الحالبين كبول. يتشكل نحو 1500 مل من البول كل 24 ساعة. تقوم الكليتان بتنظيم توازن الشوارد والسوائل في الجسم، وتعد مكاناً لإفراز **الرينين** Renin، وهو أنزيم مُحل للبروتينات يشارك في تنظيم ضغط الدم عن طريق شطر مُوَلِّدُ الأنجيوتنسين الجاري إلى أنجيوتنسين I. تفرز الكلية أيضاً **الاريثروبوتين** Erythropoietin، بروتين سكري يحفز على إنتاج الكريات الحمر يتم هيدروكسلة (إضافة جذر الهيدروكسيل) طليعة الهرمون الستيروئيدي لفيتامين D المنتج من الخلايا الكيراتينية في الجلد ضمن الكليتين إلى الشكل الفعال (**1,25-Dihydroxyvitamin D_3**)، أو **الكالسيتريول Calcitriol**) لعلاقته بتنظيم توازن الكالسيوم في الجسم.

الكلى Kidneys

تمتلك كل كلية حافة أنسية مقعرة تدعى **السرة** Hilum تدخل وتخرج منها الأعصاب والأوعية الدموية واللمفاوية ويخرج منها الحالب وسطح جانبـــي محدب وكلا السطحين مغطى بمحفظة ليفية رقيقة (الشكل 19-1). تدعى النهاية العلوية المتسعة للحالب **حويضة الكلية** Renal pelvic وتقسم إلى 2-3 **كؤيسات كبيرة** Major calyces يتفرع كل كؤيس كبير إلى العديد من الفروع الصغيرة مشكلةً **كؤيسات صغيرة** Minor calyces. تدعى المنطقة المحيطة بالكؤيسات **جيب كلوي** Renal sinus يحتوي عموماً على كمية كبيرة من نسيج دهنـــي.

تحتوي الكلية على **قشرة خارجية** Outer cortex **ولب داخلي** Inner medulla (الشكل 19-1 و19-2). يتكون لب الكلية عند الإنسان من 10-18 بنـــى مخروطية الشكل تدعى **إهرامات كلوية** Renal pyramids مفصولة عن بعضها بعضاً بوساطة امتدادات قشرية تدعى **أعمدة كلوية** Renal columns. يشكل الهرم اللبـــي مع النسيج القشري في قاعدته وعلى طول جانبيه **فصاً كلوياً** Renal lobe (الشكل 19-1).

تحتوي كل كلية على 1-1.4 مليون (وحدة كلوية وظيفية) تدعى **الكُلْيُونات** Nephrons (النفرونات) (الشكل 19-2). يتكون الكليون من الأقسام الرئيسة التالية:

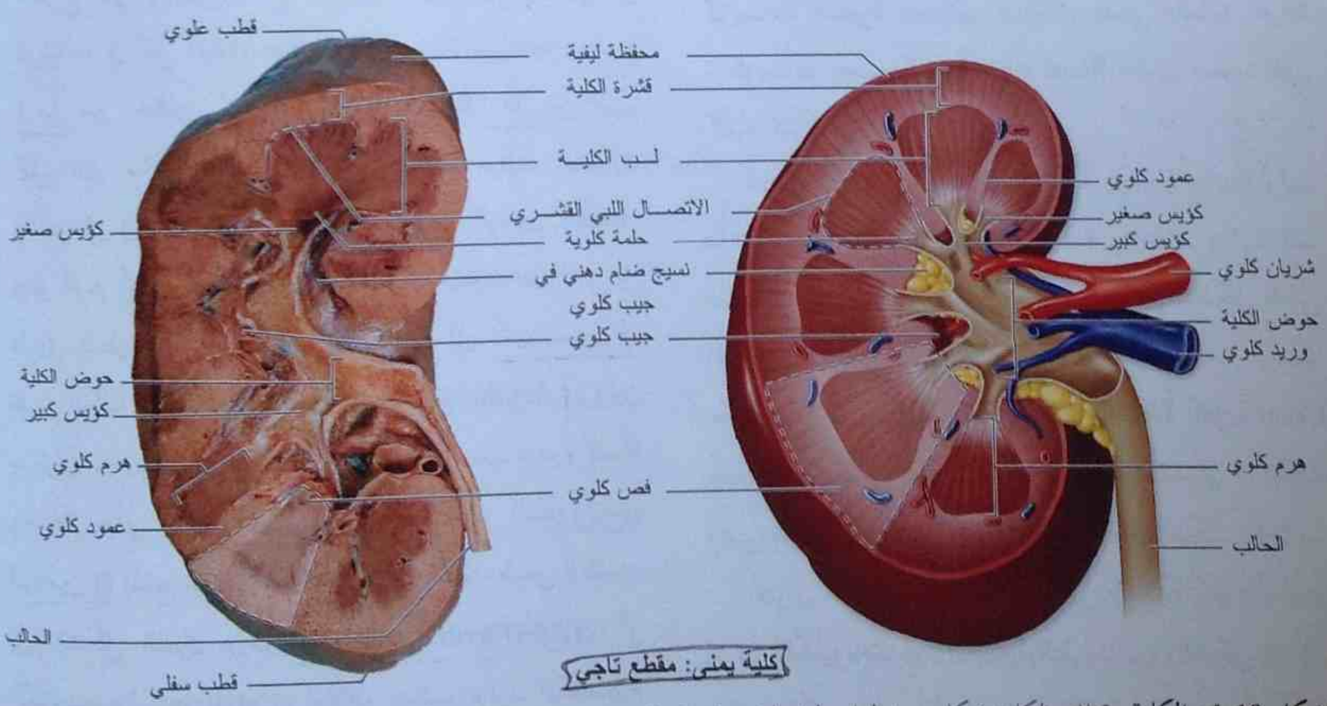
- **الجسيم الكليوي** Renal corpuscle جزء أولي متسع في القشرة.
- **النبيب الملفف الداني** Proximal convoluted tubule تتوضع بشكل رئيس في القشرة.
- **الفروع الرفيعة والسميكة للعروة الكليونية (عروة هانلي** Henle's loop) تنزل إلى اللب ومن ثم تصعد إلى القشرة.
- **النبيب الملفق القاصي** Distal convoluted tubule
- **النبيب الجامع** Collecting tubules

تتحد النبيبات الجامعة من عدة كُلْيُونات مشكلةً **قنوات جامعة** Collecting ducts تحمل البول إلى الكؤيسات ومنها إلى الحالب. تتوضع **الكُلْيُونات القشرية** Cortical nephrons بشكل كامل في القشرة بينما تتوضع **الكُلْيُونات المجاورة للب** Juxtamedullary nephrons بالقرب من اللب لها عرى كليونية طويلة في اللب (الشكل 19-2).

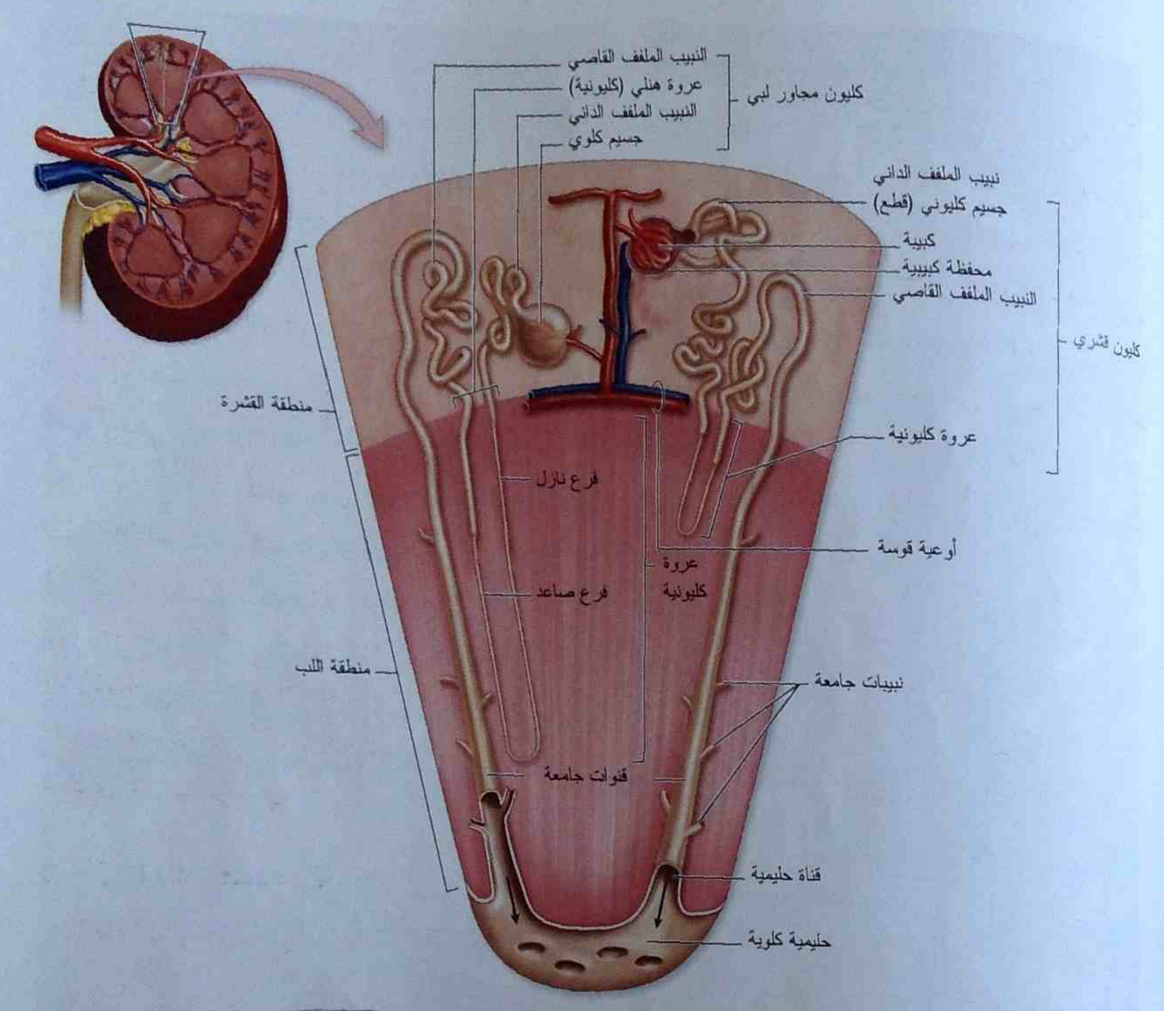
جريان الدم Blood Circulation

الكلية عضو متخصص بمعالجة الدم لذا تكتسب البنية التشريحية للجملة الوعائية الدموية في الكلية وارتباطاتها مع مكونات الكُلْيُون أهمية كبيرة جداً. تم تسمية الأوعية الدموية في الكلية حسب أشكالها أو أماكن توضعها المحدد (الشكل 19-3).

تتلقى الكلية الدم من **الشريان الكلوي** Renal artery الذي يتفرع في السرة إلى فرعين أو أكثر من **شرايين قطعية** Segmental arteries تتفرع بدورها في الجيب الكلوي إلى **شرايين فصية** Interlobar arteries تمتد بين الإهرامات الكلوية إلى نقطة اتصال القشرة باللب (الشكل 19-3). تتفرع **الشرايين بين الفصية** في مستوى الاتصال اللبي القشري إلى **شرايين قوسية** Arcuate arteries تتابع مسيرها على شكل قوس على طول الاتصال اللبي القشري في قاعدة كل هرم. تخرج **شرايين بين فصيصية** Interlobular arteries بزوايا قائمة من الشرايين القوسية وتدخل القشرة. تخرج من الشرايين بين الفصيصية **شرينات واردة** afferent arterioles تزود الدم لحزمة من الشعيرات تدعى **الكبيبة** Glomerulus التي تترافق مع كل جسيم كلوي (الشكل



الشكل 19-1: الكلية. تمتلك الكلية شكل حبة الفاصولياء لها سرة مقعرة يخرج منها الحالب والأوردة، ويدخل منها الشريان الكلوي. ينقسم الحالب إلى العديد من الكؤيسات الكبيرة والصغيرة يتوضع حولها جيب الكلوي يحتوي على نسيج شحمي. ينقسم متن الكلية إلى قشرة ولب يمكن رؤيتهما بالعين المجردة. يتصل في كل كؤيس صغير هرم كلوي يمثل منطقة مخروطية من اللب محددة بامتدادات من القشرة. يشكل الهرم الكلوي مع منطقة القشرة المرافق له فص كلوي. تغطى القشرة والسرة بمحفظة ليفية.



الشكل 19-2: الكليونات (النفرونات). يحتوي كل فص كلوي على مئات الآلاف من الكُلْيُونات أي الوحدة الوظيفية في الكلية. يبدأ الكليون في القشرة من الجسيم الكليوي الذي يحتوي على شعيرات كبيبية. يمتد من الجسيم الكليوي نبيب ملفف دانــي وعروة كليونية (عروة هانلي) تدخل اللب ثم تعود إلى القشرة لتصبح نبيباً ملففاً قاصياً ثم نبيباً جامعاً يتحد مع نبيبات جامعة أخرى ليشكل قناة جامعة تنقل البول إلى الكؤيس. تتوضع جميع الكليونات بشكل كامل في القشرة باستثناء العُرى اللبية. تمتلك الكليونات المجاورة للب عُرى طويلة أكبر من الكليونات القشرية.

3-19 و19-4). يخرج الدم من الشعيرات الكبيبة عن طريق **شرينات صادرة** Efferent arterioles وليس عن طريق الوريدات لتتفرع مرة أخرى مشكلة **شبكة شعرية حول نبيبة** Peritubular capillary network تغذي النبيبات الدانية والقاصية وتحمل الشوارد التـــي أُعيد امتصاصها. تتابع الشرينات الصادرة المرافقة للكبيبات الشعرية قرب اللب مسيرها كأوعية شعرية طويلة ومستقيمة إلى اللب مباشرة لتزويد اللب بالمواد الغذائية والأوكسجين ومن ثم تعود إلى القشرة كوريدات. تشكل الأوعية اللبية الصغيرة والضفائر الشعرية المتداخلة شبكة من **أوعية مستقيمة** Vasa recta.

يغادر الدم الكلية في أوردة لها نفس مسارات الشرايين ونفس الأسماء (الشكل 19-3). تلتحم الشعيرات الخارجية حول النبيبة والشعيرات محفظة الكلية وتشكل أوردة نجمية صغيرة تفرغ محتوياتها في الأوردة بين الفصصية.

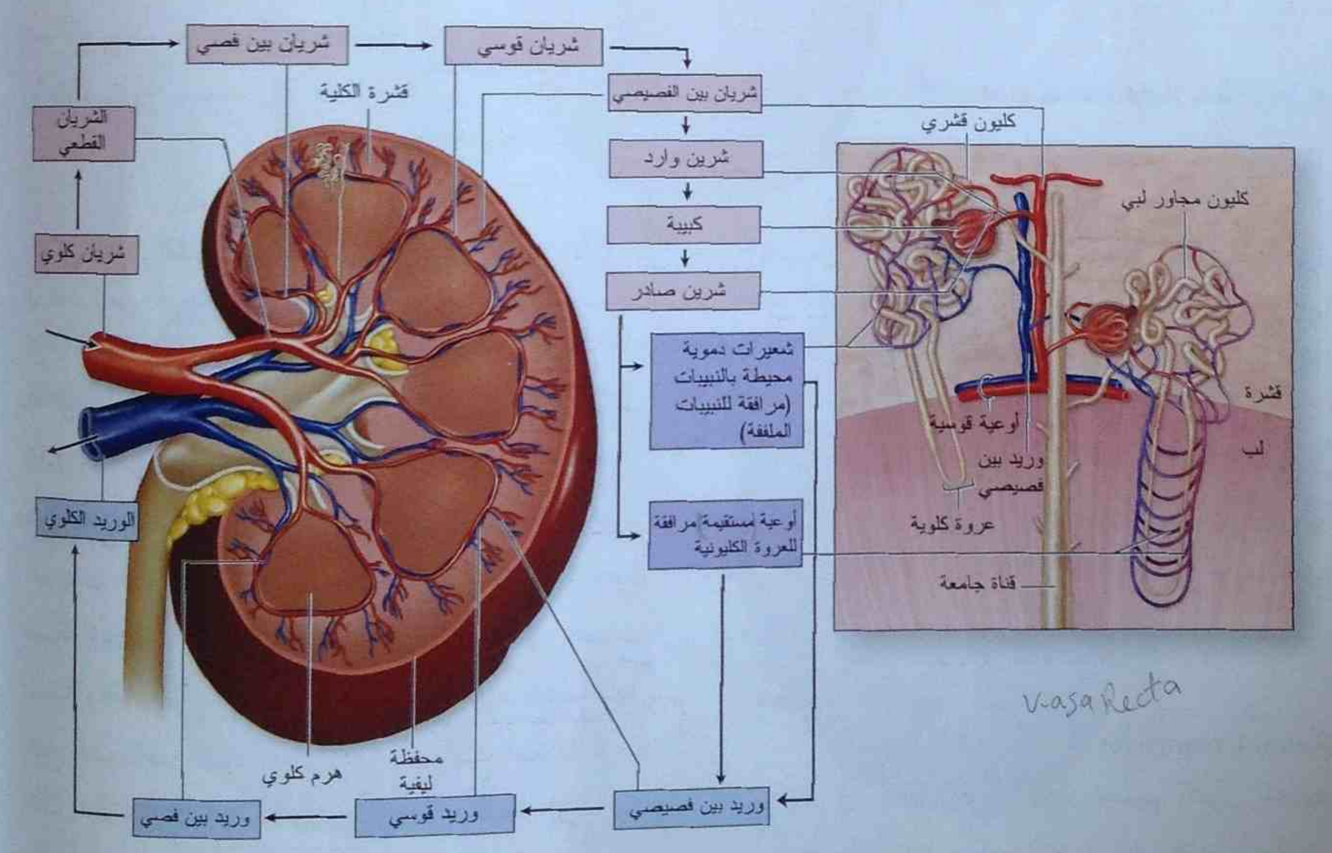
الجسيمات الكليوية وترشيح الدم
Renal Corpuscles & Blood Filtration

يوجد في بداية كل كُلْيُون جسيم كلوي Renal corpuscle بقطر 200 ميكرون يحتوي على عقدة رخوة من شعيرات دموية تدعى **كبيبة** Glomerulus محاطة بمحفظة ظهارية مزدوجة الجدار يطلق عليها **محفظة كبيبية أو محفظة**

بومان Bowman capsule (الشكل 19-2 و19-5). تغلف الطبقة الداخلية (**الحشوية** Visceral layer) الشعيرات الكبيبية بينما تشكل الطبقة الخارجية **الجدارية** Parietal layer السطح الخارجي للمحفظة. يوجد بين الطبقة الجدارية والحشوية لمحفظة بومان مسافة تدعى **المسافة البولية** Urinary space تتلقى السائل المرتشح من جدران الشعيرات الدموية والطبقة الحشوية. يحتوي كل جسيم كلوي على **قطب وعائي** Vascular pole يدخل منه شرين وارد ويخرج منه شرين صادر؛ **وقطب بولي** Urinary pole تبدأ منه النبيبات الملففة الدانية (الشكل 19-5). يتفرع الشرين الوارد بعد دخوله الجسيم الكلوي إلى فرعين وكل منها يتفرع بدوره إلى 2-5 شعيرات دموية ليشكل كبيبة كلوية.

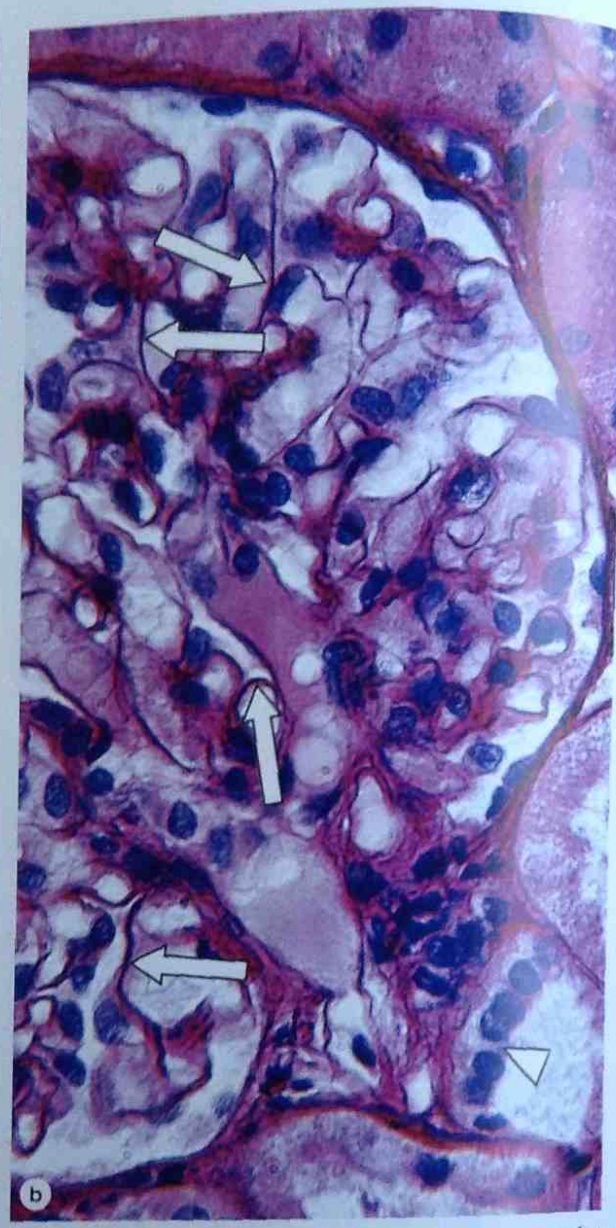
تتألف الطبقة الجدارية من ظهارة مسطحة بسيطة تستند على صفيحة قاعدية خارجية وطبقة رقيقة من ألياف شبكية. تتحول هذه الظهارة إلى ظهارة مكعبة بسيطة في القطب البولي لها صفات خلايا النبيب الداني (الشكل 19-5).

في أثناء التطور الجنيني، تبقى ظهارة الطبقة الجدارية لمحفظة بومان نسبياً غير متغيرة بينما تطرأ تغيرات كبيرة نسبياً على الطبقة الحشوية. تدعى خلايا الطبقة الحشوية **خلايا رجلاء** (خلايا قدمية) Podocytes (الشكل 19-b5 و19-6) يخرج من جسمها العديد من **الاستطالات الأولية** Primary processes التي تتفرع بدورها إلى العديد من **الاستطالات (الأرجل) الثانوية** Secondary (Foot) processes، التي تدعى أيضاً بـ **الرُجيلات** أو **العنيقات** Pedicels، تحيط بجزء من شعيرية كبيبة واحدة (الشكل 19-d5 و19-6). لا تتصل أجسام الخلايا الرجلاء بالغشاء القاعدي للشعيرات الدموية ولكن تتصل كل استطالة ثانوية (عنيقة) مباشرة بالغشاء القاعدي (الشكل 19-6).



الشكل 19-3: المدد الدموي في الكلية. منظر تاجي (اليسار) يظهر الأوعية الدموية الرئيسة في الكلية. تمد أجزاء الجملة الوعائية المجهرية إلى القشرة واللب من الأوعية بين الفصيصية (في يمين الشكل). تشير المربعات الوردية إلى المدد الشرياني بينما تشير المربعات الزرقاء إلى عودة الدم الوريدي العائد بينما تمثل المربعات والأوعية ذات اللون الأرجواني (أماكن متوسطة) يتم فيها عودة معظم المواد التي أعيد امتصاصها إلى الدم.



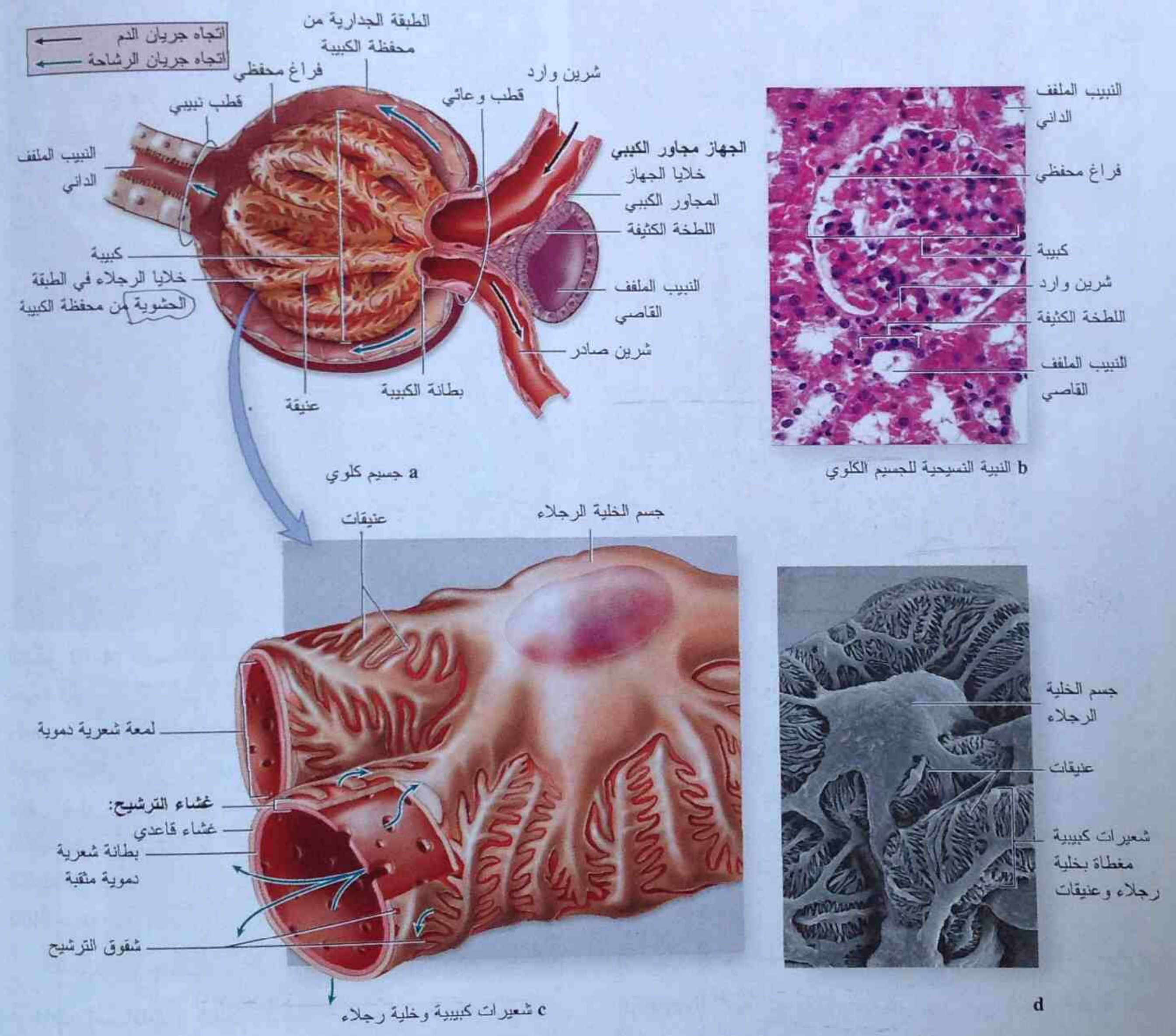


الشكل 19-4: الجملة الوعائية المجهرية في القشرة الكلوية. (a) يبين الشكل جملة وعائية في مقطع في قشرة كلية حُقن فيها الشريان الكلوي بصبغة الكارمين قبل التثبيت. بعد تفرع الشريان الكلوي شاقولياً إلى شرايين قوسية، تسير الشرايين بين الفصيصية (I) بشكل مستقيم في القشرة وتعطي شرينات واردة (A) تحمل الدم إلى الشعيرات الكبيبية. تحتوي كل كبيبة (G) على كتل رخوة من شعيرات بطول يقارب 1 سم. تفضي الشعيرات الكبيبية إلى شرينات صادرة تتفرع بعدها إلى شبكة كبيرة من الشعيرات حول النبيبية (PT) في القشرة. تكبير 125. **(b)** مقطع في كبيبة يُظهر العديد من الشعيرات الدموية والخلايا المرافقة للطبقة الحشوية الداخلية في الجسيم الكلوي. يحتوي الغشاء القاعدي السميك للشعيرات الدموية الكبيبية على الكثير من كولاجين IV ويمكن رؤيته بوضوح حول الشعيرات المقطوعة (أسهم). يظهر أيضاً الطبقة الجدارية الخارجية للمحفظة المكونة من خلايا حرشفية بسيطة والقطب الوعائي الذي تدخل منه الشرينات إلى الجسيم الكلوي وتوضع اللطخة الكثيفة (رأس السهم). تكبير 400. صبغة PSH.

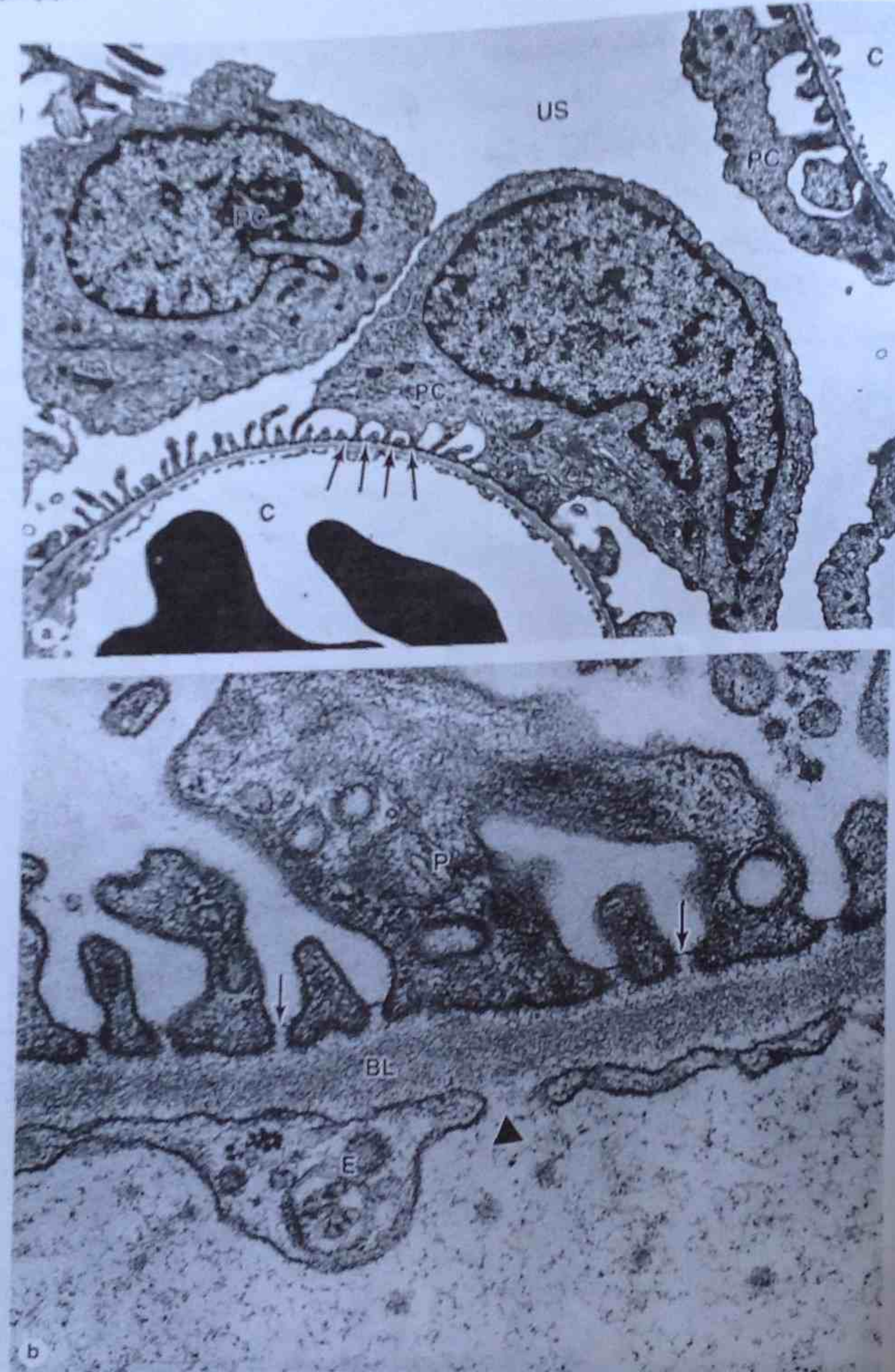
تتشابك الاستطالات الثانوية للخلايا الرجلاء مشكلةً فراغات (مسافات) محددة متطاولة بعرض 30-40 نانوميتر تدعى **فلعات** أو **شقوق الترشيح** Filtration slits (الشكل 19-6). إن الاستطالات المتجاورة المُمتدّة (التي تشكل جسور بين شقوق الترشيح) تمثل حاجزاً رقيقاً شبه نفوذ بسماكة منتظمة (الشكل 19-6). هذه **الحواجز الشقية** Slit diaphragms هي نوع عالي التخصص من الارتباطات بين الخلوية يلعب فيها البروتين الواسع العابر للغشاء **النيفرين** Nephrin أهمية بنيوية ووظيفية. يبرز من غشاء الخلية على كلا جانبي الشق جزيئات بروتين النيفرين لتشكيل بنية مسامية في الحاجز.

يوجد بين الخلايا البطانية المثقبة في الشعيرات الكبيبية والخلايا الرجلاء المغطية غشاء قاعدي بسماكة 0,1 ميكرون (الشكل 19-6). يعد هذا الغشاء من أكثر أجزاء حاجز

الترشيح أهميةً حيث يفصل الدم في الشعيرات عن المسافة المحفظية. يتكون الغشاء القاعدي نتيجة التحام الصفيحة القاعدية للشعيرة الدموية مع الصفيحة القاعدية المتشكلة من الخلية الرجلاء التـــي تحافظ على سلامته. يعمل بروتين اللامينين والفيبرونكتين في الغشاء القاعدي الناتج عن التحام الصفائح القاعدية على ربط بروتينات الأنتيغرين لغشائي الخلية البطانية والرجلاء. تساهم شبكة الألياف الكولاجينية من نمط IV المرتبطة بمطرق من بروتيوغليكانات سالبة الشحنة بروابط تصالبية في تقييد عبور الجزئيات الكاتيونية (إيجابية الشحنة). إن **الغشاء القاعدي الكبيبـــي** GBM Glomerular basement memebrane مصفاة انتقائية للجزئيات الكبيرة ويعمل كمرشح فيزيائي وحاجز مضاد للجزيئات سالبة الشحنة.



الشكل 19-5: الجسيمات الكلوية. (a) الجسيم الكلوي كتلة صغيرة من شعيرات دموية تدعى الكبيبة تتوضع ضمن جسيم كبيبـــي بصلي الشكل. تتركب البطانة الداخلية للمحفظة من خلايا ظهارية معقدة تدعى الخلايا الرجلاء والتـــي تغطي كل شعيرة دموية وتشكل شقوق ترشيح بين الاستطالات تدعى العُنيقات. يدخل ويخرج الدم في الكبيبة عن طريق الشرينات الواردة والصادرة على التوالي. (b) صورة مجهرية تبين الصفات النسيجية الرئيسة للجسيم الكلوي. تكبير 300، صبغة (H&E). (c) تتم عملية الترشيح في الجسيم الكلوي بعبور بلازما الدم بتأثير الضغط من خلال غشاء ترشيح جدار الشعيرية الكبيبة عبر شقوق الترشيح بين عُنيقات الخلية الرجلاء. (d) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح تبين المظهر المميز للخلايا الرجلاء واستطالاتها المغطية للشعيرات الكبيبة. تكبير 800.



الشكل 19-6: حاجز الترشيح الكبيبي. يتكون حاجز الترشيح الكبيبي من ثلاثة أجزاء. الخلايا البطانية المثقبة للشعيرات الدموية والغشاء القاعدي الكبيبي وشقوق الترشيح المتوضعة بين استطالات الخلية الرجلاء. يتشكل الجزء الرئيس للمرشح نتيجة التحام الصفائح القاعدية للخلايا الرجلاء والخلايا البطانية في الشعيرات الدموية. (**a**) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ بين جسم خليتين رجلاء (PC) وسلاسل من العُنيقات على الغشاء القاعدي الكبيبي مفصولة بشقوق الترشيح (أسهم). يوجد في الجانب الآخر من الغشاء بطانة رقيقة للشعيرات الدموية (C) مكونة من خلايا بطانية مثقبة. تسمح جميع هذه الثقوب بترشيح السائل البلازمي إلى المسافة البولية (US) محفظة بومان. تكبير 10,000. (**b**) بالتكبير العالي فإن ثقوب (رأس السهم) في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية (E) والشقوق الترشيحية (أسهم) الفاصلة لعنيقات (P) الخلايا الرجلاء تظهر واضحة على جانبي الصفائح القاعدية الملتحمة (BL). تخلو ثقوب الخلايا البطانية في الشعيرات الدموية للكبيبة من الحجب إلا أن حجباً رقيقة جداً تعبر المسافة بين العنيقات وتلعب دوراً هاماً في عملية الترشيح. تكبير 45,000.

يشبه التركيب الكيميائي للرشاحة الكبيبية في البداية تركيب البلازما الدموية باستثناء احتوائه على كمية قليلة من البروتين نظراً لصعوبة مرور الجزيئات الكبيرة من خلال المرشح الكبيبـي. لا تستطيع البروتينات والجزيئات الأخرى الأكبر من 10 نانومتر في قطرها أو التـي يزيد وزنها الجزيئي عن 70 كيلودالتون كحجم جزيئة الألبومين تقريباً التـي لا تعبر بسهولة الحاجز الكبيبـي.

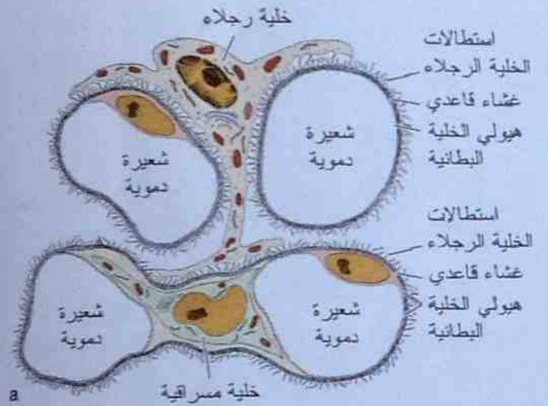
التطبيق الطبي

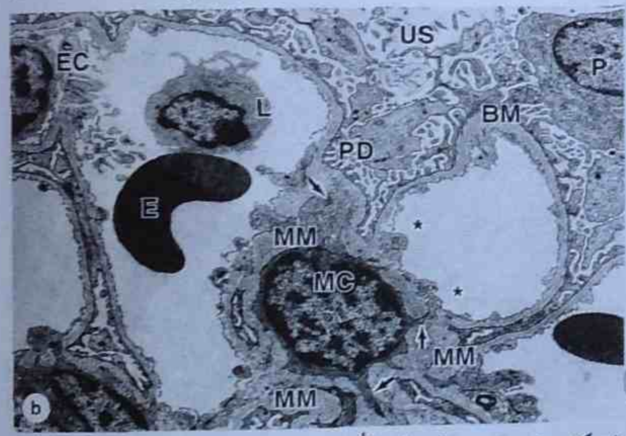
في أمراض السكري والتهاب الكبيبي الكليوني تطرأ تغيرات على الحاجز الكبيبي ويصبح أكثر نفوذية للبروتينات ونتيجة لذلك يتحرر البروتين في البول مؤدياً إلى بيلة بروتينية (Proteinurie) تعتبر مؤشراً للعديد من الاضطرابات الخطيرة في الكلية.

تتوضع الشعيرات الدموية الكبيبية في مكان مميز بين الشرينات الصادرة والواردة حيث تعمل عضلاتها الملساء على زيادة الضغط الهيدروستاتيكي في هذه الأوعية الدموية مما يسمح للبلازما الدموية بالعبور من الحاجز الكبيبـي. إن **معدل الترشيح الكبيبـي** Glomerular filteration rate (GFR) ينظمه دائماً عوامل هرمونية وعصبية تؤثر على درجة التضيق في الشرينات الصادرة والواردة. يبلغ متوسط مساحة الترشيح الكبيبـي لشخص بالغ نحو 500 سم² ومعدل الترشيح الكبيبـي GFR 125 مل في كل دقيقة أو 180 ليتراً باليوم. بما أن معدل الحجم الكلي لبلازما الدم 3 ليتر، فإن الكليتين تقومان بترشيح كامل حجم الدم 60 مرة كل يوم.

تحتوي الجسيمات الكلوية بالإضافة إلى الخلايا البطانية والخلايا الرجلاء على **خلايا مسراقية كُبَيبَة** Mesangial cells (الشكل 19-7)، تشبه الخلايا الحوطية في إنتاجها لمكونات الصفيحة الخارجية المغطية. من الصعوبة بمكان تمييز الخلايا المسراقية الكُبَيبَة عن الرجلاء في المقاطع النسيجية العادية ولكن غالباً ما تكون داكنة اللون. تشكل الخلايا المسراقية الكُبَيبَة والمطرق المحيط بها **مسْراقُ كُبَيْبـي** Masangium (الشكل 19-7) يملأ المسافات بين الشعيرات التـي تخلو من الخلايا الرجلاء. تتنوع وتتعدد وظائف المسْراقُ الكُبَيْبـي وتشمل:

- **الدعم الآلي والتقلص:** يؤمن المسْراقُ الكُبَيْبـي الدعم البنيوي داخل الكبيبة ويعمل كالخلايا الحوطية من خلال استجابة خلاياه للمواد الفعالة بالأوعية بغية المحافظة على ضغط هيدروستاتيكي لتحقيق معدل ترشيح مثالي.





الشكل 19-7: المسْراقُ الكُبَيْبـي. (a) رسم تخطيطي يبين توضع خلايا مسراقية كُبَيْبَة بين الشعيرات الدموية محاطة بمطرق خارج خلوي كثيف يشبه مطرق الغشاء القاعدي حول الشعيرات الدموية. **(b)** صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ يبين خلية مسراقية كُبَيْبَة (MC) ومطرق مسراقي كُبَيْبـي عديم الشكل (MM) يحيط بها. يبدو المطرق متشابهاً ويتواصل في العديد من الأماكن مع الغشاء القاعدي (BM). يقدم المطرق الدعم لعُرى الشعيرات الدموية التـي تخلو من الخلايا الرجلاء. تمتد من الخلايا المسراقية الكُبَيْبَة استطالات (أسهم) حول الشعيرات الدموية تتأثر بالحالة التقلصية للخلايا المسراقية. تعبر بعض استطالات الخلايا المسراقية الكُبَيْبَة بين الخلايا البطانية (EC) إلى لمعة الشعيرية الدموية (النجمة) حيث تساهم بالتخلص من أو التهام التجمعات البروتينية الملتصقة. تحتوي الشعيرات الدموية (الجانب الأيسر) على كرية حمراء (E) وكرية بيضاء (L). تفتح الخلايا الرجلاء وعنيقاتها (PD) في المسافة البولية (US) وترتبط بسطوح الشعيرات الدموية الخالية من الخلايا المسراقية الكُبَيْبَة.

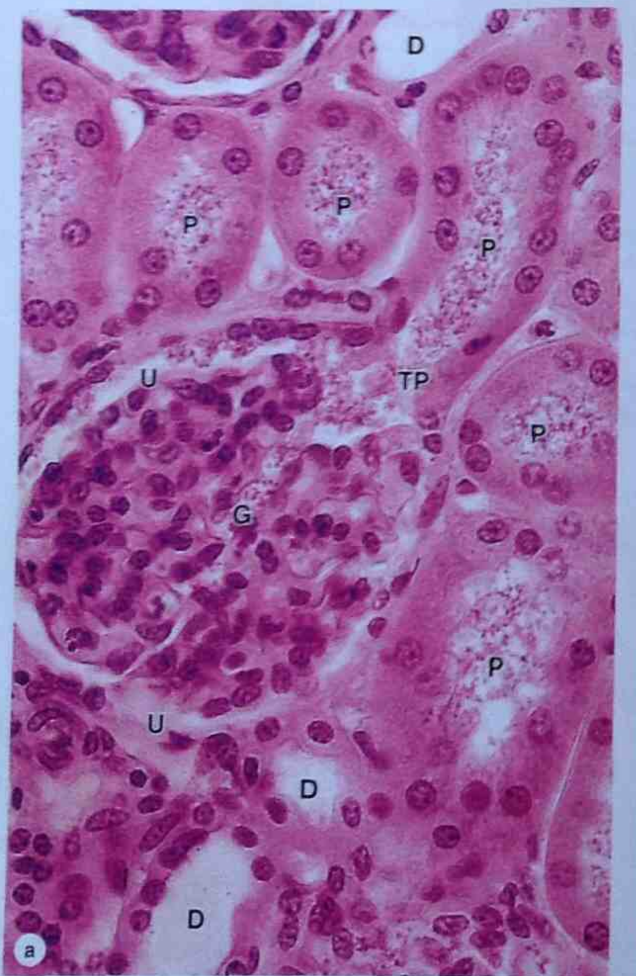
• البلعمة: تقوم الخلايا المسراقية الكُبَيبَة ببلعمة التجمعات البروتينية الملتصقة بحاجز الترشيح بما في ذلك معقدات ضد - مستضد الموجودة بكثرة في العديد من الحالات المرضية.

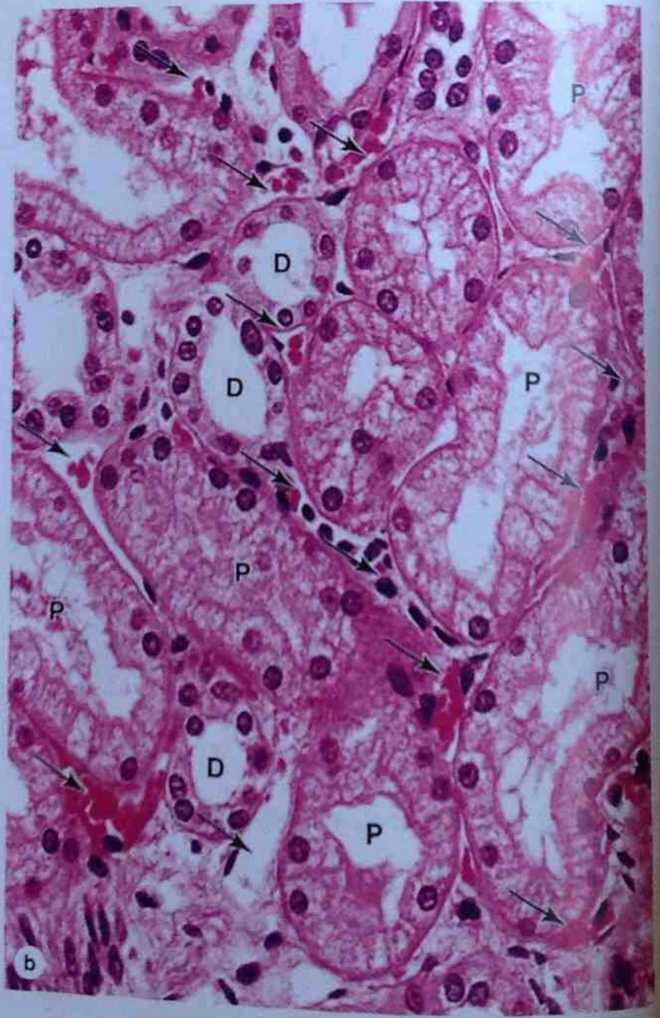
• الإفراز: تقوم الخلايا المسراقية الكبيبية بإفراز العديد من السيتوكينات والبروستاغلاندينات والعوامل المهمة الأخرى في الرد المناعي وترميم الكبيبة.

النبيب الملفف الداني

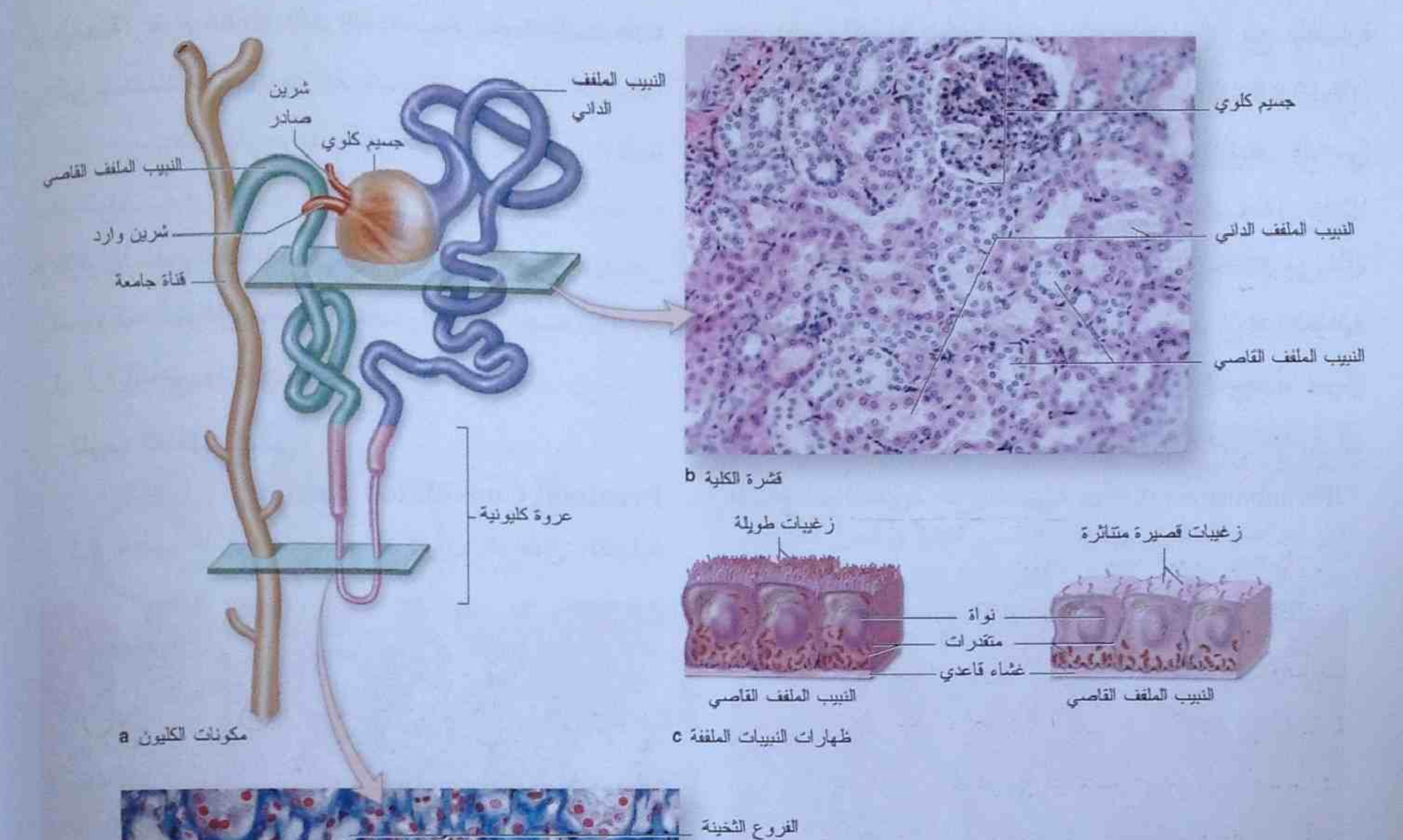
Proximal Convoluted Tubule

في القطب البولي للجسيم الكلوي تتواصل الظهارة الحرشفية للطبقة الجدارية في محفظة بومان مع الظهارة المكعبة في **النبيب الملفف الدانـــي** (الشكل 19-8 و19-9). هذا النبيب المتعرج جداً هو أطول من النبيب الملفف القاصي لهذا يُشاهد بكثرة في مقاطع القشرة الكلوية. تعمل خلايا النبيب الملفف الدانـــي بإعادة امتصاص 60-65% من الماء المرتشح في الجسيمات الكلوية مع أغلب المواد الغذائية والشوارد والفيتامينات والبروتينات البلازمية الصغيرة. ينتقل الماء والمواد المنحلة عبر الجدار النبيبـــي وتدخل مباشرة في **الشعيرات الدموية حول النبيبية** Peritubular capillaries.





الشكل 19-8: قشرة الكلية: النبيبات الملففة الدانية والقاصية. (a) صورة مجهرية تبين تواصل القطب النبيبـــي (TP) للجسيم الكلوي بين الظهارة المكعبة البسيطة في النبيب الملفف الدانـــي (P) والظهارة الحرشفية البسيطة في الطبقة الجدارية الخارجية للجسيم الكلوي. تفضي المسافة البولية (U) بين الطبقة الجدارية والكبيبة (G) إلى لمعة النبيب الداني. تبدو لمعة النبيبات الدانية ممتلئة لوجود زغيبات طويلة للحافة الفرشانية وتجمعات من بروتينات بلازمية مرتبطة بهذه البنية بالمقابل تبدو لمعات النبيبات القاصية (D) فارغة وتخلو من الحافة الفرشانية والتجمعات البروتينية. (b) لاحظ غزارة الشعيرات الدموية حول النبيبات والوريدات المفرغة المحيطة بالنبيبات الدانية والقاصية (أسهم). تعد الأرومات الليفية الخلالية في القشرة مصدر الإيرثروبوتين، وهو عامل نمو يفرز استجابة لانخفاض تركيز الأوكسجين الموضعي لفترة طويلة. كلاهما تكبير 400، صبغة (H&E).



الشكل 19-9: النبيبات الملففة والعرى الكليونية والقنوات الجامعة. (a) رسم تخطيطي يبين المناطق الرئيسة للكليون ملونة بألوان مختلفة. (b) صورة مجهرية في القشرة الكلوية تسمح بمقارنة قطر النبيبات الملففة الدانية آيوزينية التلون والنبيبات الملففة القاصية الصغيرة وشاحبة اللون. تكبير 160، صبغة (H&E) . (c) رسم تخطيطي يبين الاختلاف في الحجم وفي الزغيبات بين الخلايا المكعبة في النبيبات الدانية والقاصية. تملك الخلايا المكعبة في النبيبات القاصية والدانية انخماصات (انغمادات) في الغشاء القاعدي تحتوي على متقدرات. (d) صورة مجهرية تبين ظهارة حرشفية بسيطة ومكعبة بسيطة في الأجزاء الرقيقة والثخينة لعروة كليونية على التوالي. بالإضافة لخلايا أسطوانية باهتة للقنوات الجامعة. تكبير 160؛ صبغة ثلاثي كروم لمالوري.

تحتوي خلايا النبيب الدانـــي على هيولى حمضية لغزارتها بالمتقدرات (الشكل 19-8 و19-9). تحتوي قمة الخلية على زغيبات طولية وكثيرة مشكلةً **حافة فرشاتية** Brush border تقوم بإعادة الامتصاص. نظراً لكبر حجم الخلايا يحتوي المقطع العرضي للنبيب الدانـــي على 3-5 نوى كروية فقط. تظهر الحافة الفرشاتية غير منتظمة في المقاطع النسيجية الروتينية مما يعطي لمعة النبيبات الدانية شكلاً مملوءاً بالزغب. يكثر في النسيج الضام المحيط بالنبيبات الدانية شعيرات دموية ومكونات أخرى للجملة الوعائية المجهرية (الشكل 19-8).

تمتلك الهيولى القمية لهذه الخلايا بالمجهر الإلكترونـــي على العديد من الوهدات و الحويصلات قرب قواعد الزغيبات، مشيرة إلى احتساء نشيط (الشكل 19-10). تحتوي الحويصلات الاحتسائية Pinocytotic vesicles على بروتينات بلازمية صغيرة (بروتينات ذات وزن جزيئي أقل من 70 كيلو دالتون) تعبر الحاجز الكبيبـــي وتلتحم مع الجسيمات الحالة لتفكيكها وتحرير الأحماض الأمينية في مجرى الدم. تحتوي الخلايا أيضاً العديد من انغمادات غشائية في الأجزاء القاعدية وتشابكات جانبية مع الخلايا المجاورة (الشكل 19-10). تتوضع مضخة الصوديوم والبوتاسيوم المسؤولة عن النقل الفاعل لشوارد الصوديوم خارج الخلية في الأغشية القاعدية الجانبية. تتمركز متقدرات طويلة على طول هذه الانخماصات القاعدية (الشكل 19-9) وهي صفة

من صفات الخلايا الناقلة الشوارد. نظراً للتشابكات الكثيفة للأغشية الجانبية فإنه من الصعوبة مشاهدة الحدود بوضوح بين خلايا النبيب الملفف الداني بالمجهر الضوئي. تعيد النبيبات الملففة الدانية امتصاص الغلوكوز والحموض الأمينية من الرشاحة ونحو 85% من كلوريد الصوديوم والشوارد الأخرى. تشارك في عملية الامتصاص مضخات الصوديوم الموجودة في غشاء الخلية. ينتشر الماء بشكل سلبي بعد حصول تدرج تناضحي. عندما تتخطى كمية الغلوكوز في الرشاحة القدرة الامتصاصية للنبيبات الدانية كما في مرض السكري يصبح البول أكثر غزارة ويحتوي على السكر.

الشكل 19-10: البنية الدقيقة للنبيبات الملففة الدانية. صورة بالمجهر الالكتروني النافذ يُظهر الميزات الهامة لخلايا الظهارة المكعبة للنبيبات الدانية: زغيبات قمية كثيفة طويلة (MV) وحويصلات احتسائية (V) في المناطق القمية بالقرب من الجسيمات الحالة (L). تدخل البروتينات الصغيرة في الخلايا بشكل غير نوعي عن طريق الاحتساء ومن ثم يتم تفكيكها في الجسيمات الحالة وتتحرر الأحماض الأمينية من القاعدة. توجد ارتباطات سادة محكمة في النهايات القمية للخلايا المتاخمة بينما تتميز السطوح القاعدية الجانبية بوجود طيات انخماصية في غشاء الخلية، تتوضع على طولها العديد من المتقدرات الطولية (M). تعمل هذه الطيات على زيادة مساحة السطح لضخ الشوارد عبر الغشاء. تمتص هذه الخلايا الجزيئات الصغيرة والماء المحرر من النبيبات الملففة الدانية مباشرة عن طريق الشعيرات الدموية حول النبيبة المتاخمة للنبيبات الدانية. بين الأغشية القاعدية للنبيب والشعيرية الدموية يظهر هنا امتداد من أرومة ليفية (F). تكبير 10,500.

بالإضافة إلى النشاطات السابقة تستطيع خلايا النبيبات الدانية أيضاً نقل مواد من الشعيرات الدموية حول النبيبية إلى اللمعة النبيبية في عملية نشيطة يطلق عليها **الإفراز النبيبي** Tubular secretion. يتم طرح الأيونات العضوية كالكولين والكرياتينين Creatinine والعديد من المركبات الغريبة كالبنسلين بهذه الطريقة والتي تسمح للكلية بطرح مثل هذه المواد بمعدل أعلى من الترشيح الكبيبي لوحده. تقوم خلايا النبيبات الدانية أيضاً بهدركسلة فيتامين D.

العروة الكليونية (عروة هانلي)
Nephron Loop (of Henle)

يستمر النبيب الملفف الداني كنبيب داني مستقيم يدخل اللب ويصبح **عروة كليونية**، لها شكل U وتتألف من **فرع نازل وفرع صاعد** وكلاهما مكون من ظهارة بسيطة ومكعبة قرب القشرة وحرشفية في المناطق العميقة في اللب (الشكل 19-2). يتضيق في اللب الخارجي، الجزء المستقيم من النبيب الداني الذي يبلغ قطره الخارجي 60 ميكروناً بشكل مفاجئ ويصبح 12 ميكروناً ويستمر كفرع نازل رفيع في العروة الكليونية. تكون لمعة في هذه القطعة عريضة ويتكون الجدار من خلايا حرشفية تبرز نواها بشكل طفيف في اللمعة (الشكل 19-9 و19-11).

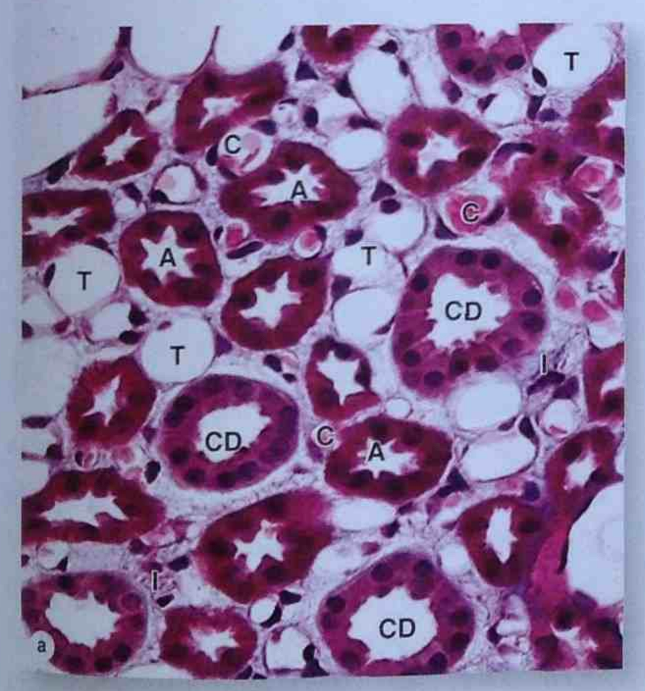
يتوضع 7/1 من الكليونات في الكلية في منطقة اتصال القشرة مع اللب وتدعى **كليونات مجاورة للب** Juxtamedullary nephrons وتتجلى أهميتها الرئيسة بالسماح للكلى بإنتاج بول مركز مفرط التوتر. تتميز الكليونات المجاورة للب بعرى كليونية طويلة جداً تمتد عميقاً في اللب ولها قطع دانية مستقيمة قصيرة وثخينة وفروع نازلة وصاعدة رفيعة وطويلة وفروع صاعدة ثخين وطويلة (الشكل 19-2).

تشارك العرى الكليونية والأنسجة المحيطية في جعل البول مفرط التوتر وتحافظ على الماء لذا تستطيع الحيوانات التي تحتوي على مثل هذه العرى تركيز البول وبالتالي المحافظة على الماء في الجسم. تنقل الخلايا المكعبة في الفروع النازلة الثخينة للعرى كلوريد الصوديوم بشكل فاعل لخارج النبيب

بعكس تدرج التركيز إلى النسيج الخلالي الضام الغني بالهيالورينات مما يجعل هذا الحيز مفرط التناضح. إن الخلايا الحرشفية في الفروع الصاعدة الرفيعة من العرى نفوذة بشكل حر للماء فقط وليس للأملاح بينما تكون الفروع النازلة الرفيعة نفوذة لكلوريد الصوديوم وغير نافذة للماء. يشكل جريان الرشاحة باتجاهات معاكسة في الفرعين المتوازيين للعرى تدرجاً تناضحياً في النسيج الخلالي للاهرامات اللبية. يساهم جريان تيار الدم بشكل معاكس في عرى الأوعية الدموية المستقيمة بالمحافظة على هذا التدرج. تبلغ التناضحية في النسيج الخلالي في أعلى قمة الإهرامات اللبية أربعة أضعاف الموجودة في الدم. يسبب التناضح العالي في النسيج الخلالي إلى سحب الماء بشكل منفعل من القنوات الجامعة في الإهرامات اللبية (الشكل 19-2 و19-11) مما يؤدي إلى تركيز البول. تزداد نفوذية الأقنية الجامعة للماء تحت تأثير الهرمون المضاد للتبول الذي يتحرر من الغدة النخامية عندما تكون كمية الماء في الجسم منخفضة. يدخل الماء المخزن مباشرة إلى الدم في الشعيرات المتاخمة للأوعية الدموية المستقيمة. يسمى الدور الذي تلعبه العرى الكليونية والأوعية الدموية المستقيمة في خلق الظروف المناسبة لتركيز البول **التأثير المتعدد للتيار المعاكس** Countercurrent multiplier effect.

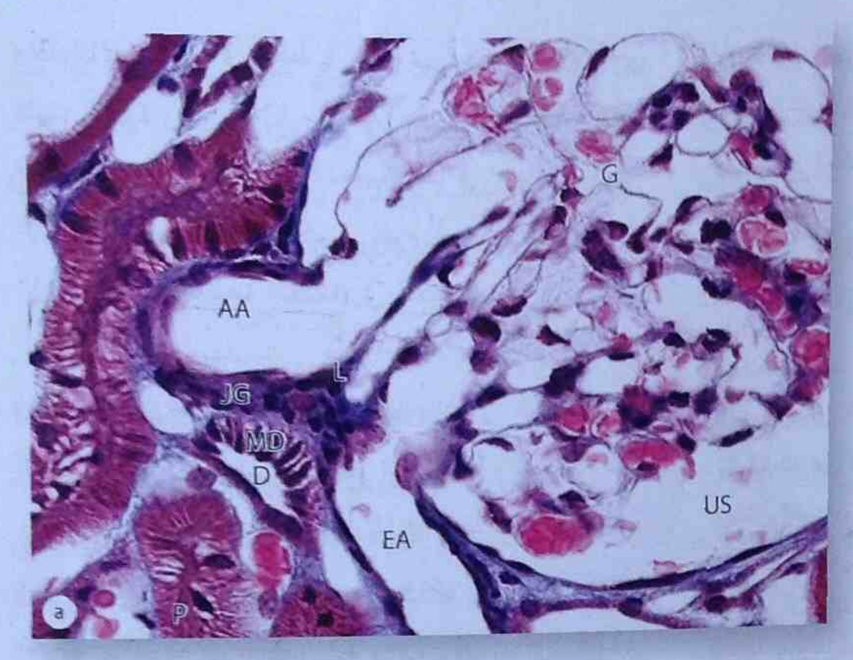
النبيب الملفف القاصي والجهاز المجاور الكبيبي
Distal convoluted tubule & Juxtaglomerular apparatus

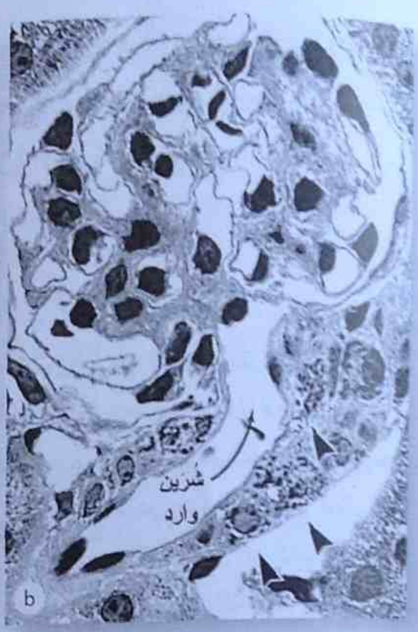
عند دخول الفرع الصاعد الثخين من العروة الكليونية القشرة يكون مستقيماً وبعدها يصبح متعرجاً ويطلق عليه عندئذ **النبيب الملفف القاصي** (الشكل 19-2). تختلف الخلايا المكعبة البسيطة المبطنة لهذه النبيبات عن تلك الموجودة في النبيبات الملففة الدانية بحجمها الصغير وغياب الحافة الفرشاتية (الشكل 19-9). بما أن خلايا النبيبات





الشكل 19-11: لب الكلية: العرى الكليونية والقنوات الجامعة. (**a**) صورة مجهرية لهرم لبـي مقطوع عرضياً تظهر مقاطع عرضية متراصة للعديد من العرى الكليونية النازلة الرفيعة (T) والفروع الصاعدة السميكة (A) مختلطة مع الشعيرات المستقيمة المتوازية (C). تنغمس جميع هذه البنـى في النسيج الخلالي (I) الذي يحتوي على خلايا شبيهة بالأرومات الليفية العضلية في مطرق غنـي جداً بالهيالورونيات المحبة للماء. تساعد النوعية الخاصة للنسيج الخلالي في ثبات التدرج التناضحي من خلال عبور الأملاح والماء بشكل انتقائي (تفاضلي) من خلال جدران العرى الكليونية والمطلوب لضرورة تركيز البول والمحافظة على ماء الجسم. تكبير 400 صبغة ثلاثي كروم مالوري. (**b**) صورة بالمجهر الإلكترونـي النافذ تظهر الطبيعة الليفية غير الكثيفة للنسيج الخلالي (I) والظهارة الحرشفية البسيطة في الفروع الرقيقة (T) والتـي تبدو أسمك من شبكة الشعيرات الدموية المستقيمة المجاورة لها (c). تكبير 3300.





الشكل 19-12: الجهاز المجاور الكبيبي أو JGA. (**a**) صورة مجهرية توضح توضع الجهاز المجاور الكبيبي في نقطة الاتصال بين النبيب القاصي الكيلوني (**d**) والقطب الوعائي للكبيبة (G). في هذه النقطة تصبح خلايا النبيب القاصي أسطوانية مشكلة منطقة سميكة تدعى اللطخة الكثيفة (MD). تتحول خلايا العضلات الملساء في الغلالة الوسطى للشُرين الوارد (AA) من خلايا تقلصية إلى خلايا إفرازية مشكلةً خلايا حبيبية مجاورة كبيبة (JG). يوجد أيضاً خلايا لاسي (L) وهي خلايا مسراقية خارج كبيبية متاخمة للطخة الكثيفة والشُرين الوارد والشُرين الصادر (EA). في هذا الشكل، تبدو لمعات النبيبات الدانية مملوءة والمسافة البولية (US) منتفخة بعض الشيء. تكبير 400، صبغة ثلاثي كروم مالوري.

(**b**) مقطع بلاستيكي في شُرين وارد يظهر خلايا الجهاز المجاور الكبيبي (رؤوس الأسهم) وفيها حبيبات إفرازية تحتوي على الرينين. يشكل نشاط اللطخة الكثيفة والرينين المحرر من خلايا JG معاً عروة نبيبية كبيبية راجعة ذات تنظيم ذاتي غير مفهومة تماماً وليست للمساهمة في تنظيم الضغط الدموي الشرياني ولكنها تساعد أيضاً في المحافظة على معدل ثابت نسبي من الترشيح الكبيبي بالرغم من تغيرات ضغط الدم. تكبير 500.

الملففة القاصية تبدو أكثر تسطحاً وأصغر حجماً من خلايا النبيبات الدانية تظهر في المقاطع النسيجية العديد من النوى مقارنة مع النبيبات الدانية (الشكل 19-8). تحتوي خلايا النبيبات الملففة القاصية على انغمادات غشائية قاعدية فيها العديد من المتقدرات مشابه لتلك الموجودة في النبيبات الدانية مما يشير إلى وظيفتها في نقل الشوارد (الشكل 19-9). يشرف هرمون الألدوستيرون المفرز من الغدد الكظرية على تنظيم معدل امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم بوساطة مضخة Na^+ وK^+، وهذا ضروري للمحافظة على توازن الماء والأملاح في الجسم. تطرح خلايا النبيب القاصي H^+ وNH_4^+ (شوارد الهيدروجين والأمونيوم) في البول النبيبي وهي عملية ضرورية للمحافظة على التوازن الحمضي – الأساسي في الدم.

تتصل بداية الجزء المستقيم للنبيب الملفف القاصي مع القطب الوعائي للجسيم الكلوي لنفس الكليون ويشكل بنية خاصة تدعى **الجهاز المجاور الكبيبي** Juxta-glomerular apparatus (JGA) (الشكل 19-9 و19-5 و19-12). تشكل خلايا هذه البنية آلية راجعة تسمح بتنظيم ذاتي لجريان الدم والمحافظة على معدل ترشيح كبيبي ثابت نسبياً. تصبح خلايا النبيب القاصي في نقطة الاتصال مع الشرينات أسطوانية متراصة بشكل كثيف مع نوى قمية ومعقدات غولجي القاعدية وجهاز دقيق متباين من قنوات شاردية ونواقل. تدعى هذه البقعة السميكة من جدار النبيب القاصي بـ **اللطخة الكثيفة** Macula densa (الشكل 19-5 و19-12). في المنطقة المتاخمة للطخة الكثيفة يطرأ تحور في الغلالة الوسطى للشرين الوارد. تُطور الخلايا العضلية الملساء في الشرين الوارد نمطاً إفرازياً ظاهرياً بنوياً أكثر دائرية وشبكة هيولية خشنة ومعقدات غولجي وحبيبات مولدة للإنزيمات متحولةً إلى ما يسمى **خلايا مجاورة كبيبة حبيبية** Juxtaglomerular granular cells (JG cell) (الشكل 19-5

و19-12). يوجد في القطب الدموي أيضاً **خلايا لاسي** Lacis cells وهي خلايا مسراقية (خارج كبيبية) يعتقد أنها تقوم بالعديد من الوظائف الدعامية كما في الخلايا المسراقية الكُبَيبَة الموجودة داخل الكبيبة. تقوم خلايا لاسي بإيصال الإشارات من (اللطخة الكثيفة) إلى الكبيبة مؤديةً إلى تضيق الأوعية الدموية فيها.

تتمثل الوظائف الرئيسة للجهاز المجاور الكبيبي في التنظيم الذاتي لمعدل الترشيح الكبيبي والسيطرة على ضغط الدم كما يلي: يسبب ارتفاع ضغط الدم إلى زيادة الضغط في الشعيرات الكبيبة مما يؤدي إلى زيادة معدل الترشيح الكبيبي الذي يؤدي بدوره إلى ارتفاع تراكيز شوارد الصوديوم والكلور في لمعة الكليونات مما يحفز خلايا اللطخة الكثيفة على تحرير ATP والأدينوزين ومركبات أخرى فعالة بالأوعية الدموية Vasoactive compounds مسببةً التقلص في عضلات الشرين الوارد وانخفاض الضغط الكبيبي ومعدل الترشيح الكبيبي. يسبب هذا انخفاض تراكيز الشوارد النبيبية التي تعمل على وقف تحرر العوامل الفعالة بالأوعية الدموية من خلايا اللطخة الكثيفة.

يؤدي انخفاض ضغط الدم إلى زيادة التنبيه الذاتي لجهاز المجاور الكبيبي الناجم عن وظيفة مستقبل الضغط، بما فيها مستقبلات الضغط الموضعية في الشرين الوارد، وربما من الخلايا المجاورة الكبيبية (الحبيبية) نفسها. يسبب هذا تحرير المنتج الإفرازي الأساسي من الخلايا المجاورة الكبيبية أي **الرينين** Renin، وهو بروتيناز الأسبارتيل إلى الدم. يعمل الرينين على شطر البروتين البلازمي **مُوَلِّدُ الأنجيوتنسين** Angiotensinogen إلى ببتيد عشري غير فعال يدعى **أنجيوتسنين** Angiotensin I والذي يتحول بدوره إلى **أنجيوتسنين** Angiotensin II بوساطة أنزيم الأنجيوتسنين التحويلي Converting enzyme (ACE) في الشبكة الشعيرية الدموية للرئة. إن **الأنجيوتسنين** II هو مادة مضيقة وعائية فعالة، يعمل على رفع ضغط الدم الجهازي بشكل مباشر وينبه قشرة الكظر على تحرير الألدوستيرون والذي يعزز إعادة امتصاص الصوديوم والماء في النبيبات الملففة القاصية مما يؤدي إلى زيادة حجم الدم للمساعدة في رفع ضغط الدم. يؤدي رجوع ضغط الدم إلى الطبيعي إلى توقف إفراز الرينين من الخلايا المجاورة الكبيبية.

التطبيق الطبي

يؤدي النزف الشديد إلى انخفاض حجم الدم الذي يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم وزيادة في إفراز الرينين. يعمل أنجيوتنسين II وهرمون الألدوستيرون بشكل منسق لزيادة ضغط الدم والمساعدة في استعادة حجم الدم. عوامل أخرى (مثال التجفاف وفقدان الصوديوم) تسبب انخفاض ضغط الدم من خلال خفض حجم الدم الذي يؤدي بدوره إلى تفعيل أو تنشيط آلية عمل الرينين-أنجيوتستين II-الألدوستيرون للمحافظة على ضغط طبيعي للدم.

النبيبات والقنوات الجامعة

Collecting Tubules and Ducts

يعبر البول من النبيبات الملففة القاصية إلى النبيبات الجامعة، الجزء الأخير من الكليون، التي تتلاقى مع بعضها لتشكل **قنوات جامعة** مستقيمة كبيرة تسير باتجاه قمة الإهرامات اللبية وتفرغ في الكؤيسات الصغيرة (الشكل 19-2). تبطن النبيبات الجامعة بظهارة مكعبة بسيطة ويبلغ قطرها نحو 40 ميكروناً بينما تبطن القنوات الجامعة الأكبر بخلايا أسطوانية ويصل قطرها إلى 200 ميكرون قرب قمة الإهرامات اللبية (الشكل 19-13 و19-14).

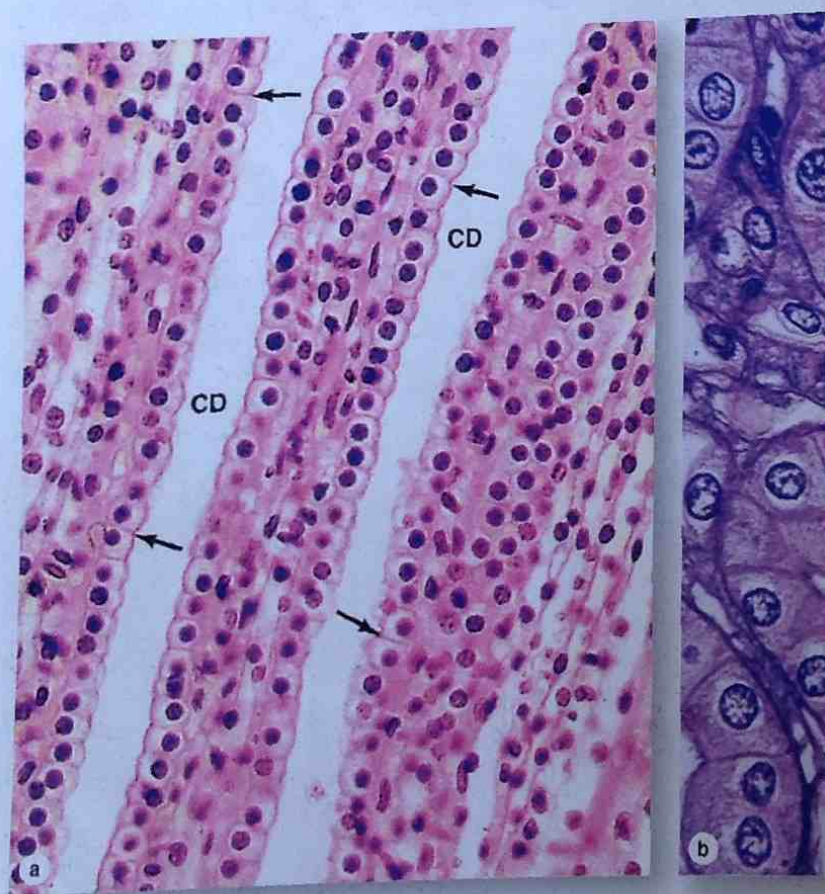
تبطن النبيبات والقنوات الجامعة على طول امتدادها بخلايا ضعيفة التلون تدعى **خلايا أساسية** Principle cells تحتوي على القليل من العضيات والزغيبات المبعثرة (الشكل 19-13). الحدود بين الخلايا المبطنة للقنوات والنبيبات الجامعة واضحة بالمجهر الضوئي وبالمجهر الإلكتروني تحتوي على طيات غشائية قاعدية وهي صفة تشير إلى دورها في نقل الشوارد. يوجد بين الخلايا الرئيسة ضعيفة التلون خلايا متباينة داكنة أكثر تدعى **خلايا مُقْحَمَة** Intercalated cells تكثر فيها المتقدرات التي تساعد في تنظيم التوازن (الحمضي - الأساسي) عن طريق إفراز الهيدروجين وامتصاص HCO_3^-.

تعد القنوات الجامعة في اللب مكوناً أساسياً لآلية تركيز البول. تكثر في الخلايا المبطنة للقنوات الجامعة خاصةً **بورنيات مائية** Aquaporins، وهي بروتينات غشائية داخلية توجد في معظم الأغشية الخلوية وتعمل كمسامات انتقائية لعبور جزيئات الماء. في الخلايا المبطنة للقنوات الجامعة تُحتجز البيرونات المائية في حويصلات هيولية غشائية. كما ذكر سابقاً يسبب الهرمون المضاد للإبالة المفرز من النخامى ADH (يعرف أيضاً أرجينين فازوبريسين) إلى جعل القنوات الجامعة أكثر نفوذية للماء مما يؤدي إلى زيادة معدل سحب جزيئات الماء بشكل تناضحي من لمعاها والانتقال إلى الشبكة الوعائية المستقيمة وبالتالي المحافظة على بقاء الماء في الجسم. يحدث هذا التأثير عند تنبيه مستقبلات ADH الموجودة على الغشاء القاعدي الجانبي للخلية مما يحفز حركة الحويصلات النوعية ودخولها إما إلى الأغشية القمية أو القاعدية الجانبية وبالتالي زيادة عدد القنوات الغشائية لتحريك الماء من خلال الخلايا.

الحالب والمثانة والإحليل

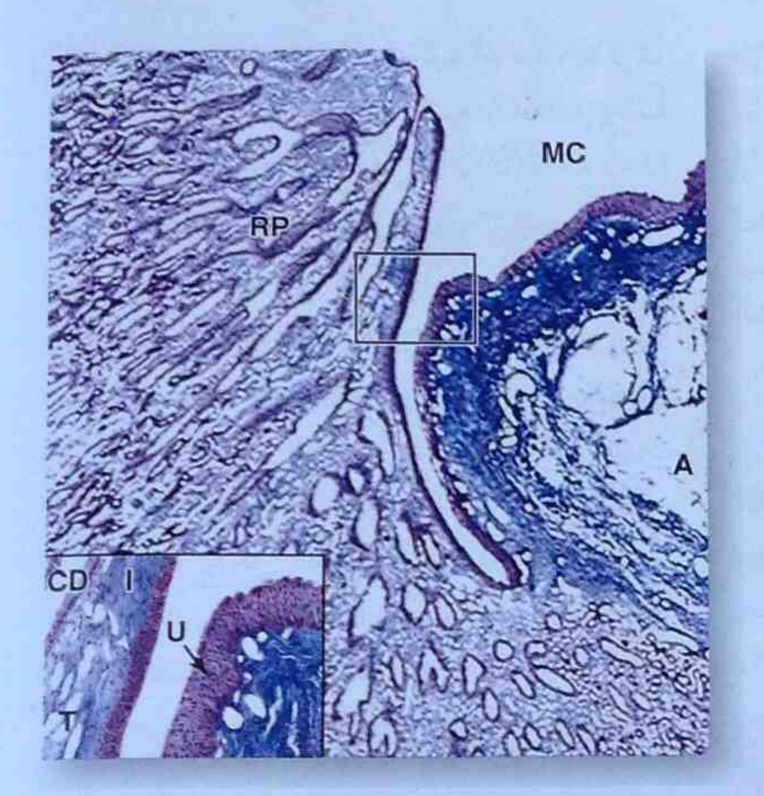
Ureter، Bladder, & Urethra

ينتقل البول عن طريق **الحالبين** Ureters إلى **المثانة** Bladder حيث يتم تخزينه لحين طرحه عن طريق **الإحليل** Urethra في أثناء عملية التبول. تملك الكؤيسات والحويضة والحالب والمثانة نفس البنية النسيجية الأساسية وتزداد سماكة

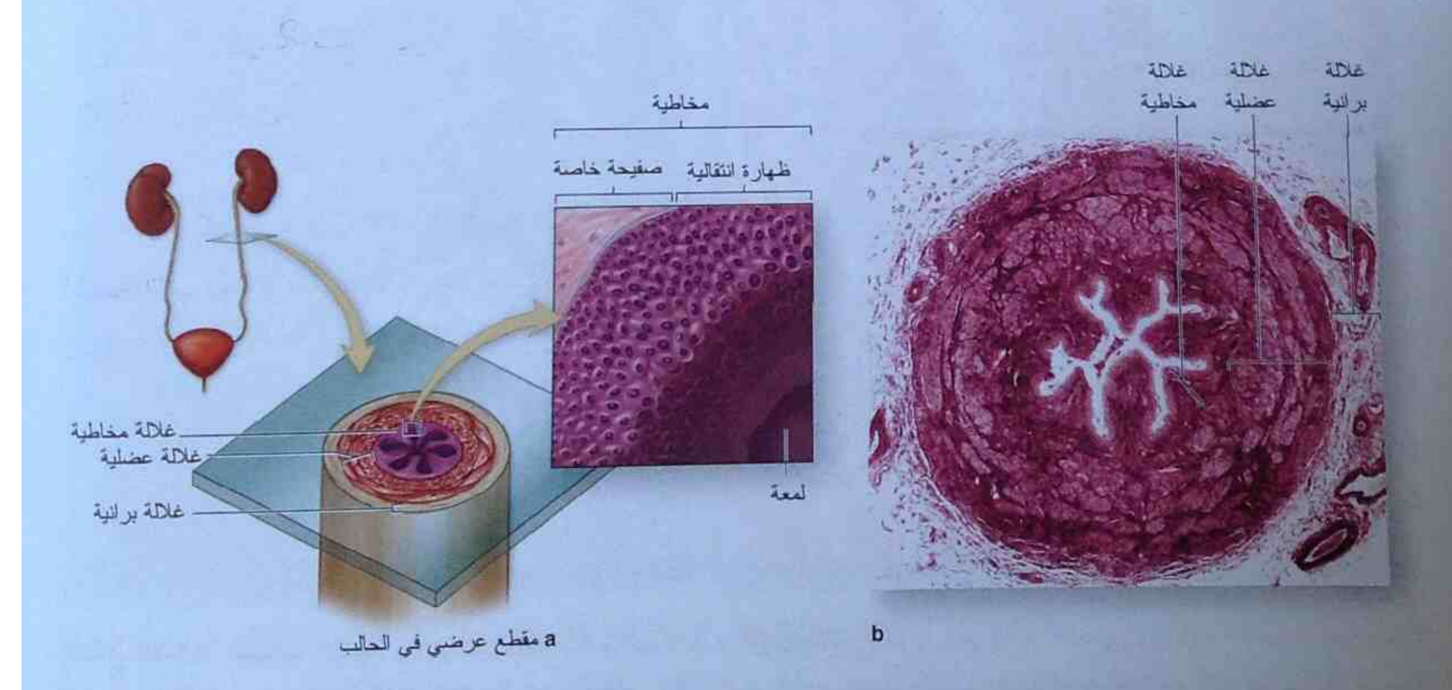




الشكل 19-13: النبيبات الجامعة والقنوات. (**a**) صورة مجهرية لهرم كلوي مقطوع طولياً يبين قناتين جامعتين (CD) وحوافها الجانبية المميزة (أسهم) مع نسيج ضام خلالي. تكبير 400، صبغة H&E. (**b**) لاحظ تشابه الصفات البنيوية في القنوات الجامعة المقطوعة عرضياً، ووجود الأوعية الدموية المستقيمة (VR) في النسيج الخلالي. تكبير 600، صبغة PT. تبدو الخلايا الأساسية الضعيفة التلون في بداية القنوات الجامعة مكعبة الشكل ثم تصبح أسطوانية تدريجياً على طول القنوات. تعمل القنوات الجامعة على تعديل التركيب الشاردي للبول في لمعاها وتسمح بزيادة إعادة امتصاص الماء من البول عندما تكون مستويات السائل في الجسم منخفضة. تحدث هذه العملية تحت تأثير هرمون الفص الخلفي للنخامى العصبية الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) الذي يسبب زيادة كبيرة في أعداد قنوات البورينات المائية المؤقتة في الأغشية القمية لهذه الخلايا.



الشكل 19-14: الحلمة الكلوية والقنوات الجامعة والكؤيس الصغير. مقطع سهمي لحلمة كلوية تظهر العديد من القنوات الجامعة (تدعى أحياناً قنوات بيلليني في هذا المستوى من الهرم الكلوي) التي تتحد في نهاية الحلمة الكلوية (RP) وتفرغ في الكؤيس الصغير (MC). تحتوي المخاطية للكؤيس على نسيج ضام كثيف ملون بالأزرق هنا ونسيج دهني (A). تنغمس القنوات في النسيج الخلالي الذي يحتوي على الفرع الرفيع للعرى الكليونية. تكبير 50، صبغة ثلاثي كروم لمالوري. الصورة المدرجة هي لتكبير أعلى للمنطقة المحددة تبين الظهارة الأسطوانية للقنوات الجامعة (CD) والنسيج الخلالي (I) والفروع الرفيعة (T) والظهارة البولية الواقية التي تبطن الكؤيس الصغير. تكبير 200.



الشكل 19-15: الحالبان. يحمل كل حالب البول من حويضة الكلية إلى المثانة البولية لتخزينه قبل طرحه عبر الإحليل. **(a)** رسم تخطيطي لمقطع عرضي في الحالب يبين طيات طولانية مميزة في الطبقة المخاطية محاطة بطبقة عضلية سميكة تعمل على تحريك البول بموجات تقلصية تمعجية (حولية). يحد الصفيحة الخاصة بظهارة مطبقة مميزة تدعى ظهارة انتقالية أو ظهارة بولية مقاومة لتأثيرات المواد الضارة والخطيرة نتيجة ملامستها بول مفرط التوتر. **(b)** نسيجياً تبدو الطبقة العضلية أكثر سماكة من المخاطية والبرانية موجودة أيضاً. تكبير 18، صبغة H&E.

الجدران كلما اقتربت من المثانة. تتألف المخاطية لهذه الأعضاء من ظهارة انتقالية مطبقة Transitional epithelium مميزة تدعى **الظهارة البولية** Urinary epithelium (الشكل 19-14). تُحاط الظهارة بصفيحة خاصة ذات طيات وطبقة تحت مخاطية يتبعها غمد كثيف من طبقات متموجة من العضلات الملساء وغلالة برانية (الشكل 19-15). يتحرك البول من حوض الكلية إلى المثانة بتقلص العضلات التمعجي (الحولية).

تتكون الظهارة الانتقالية من ثلاث طبقات:

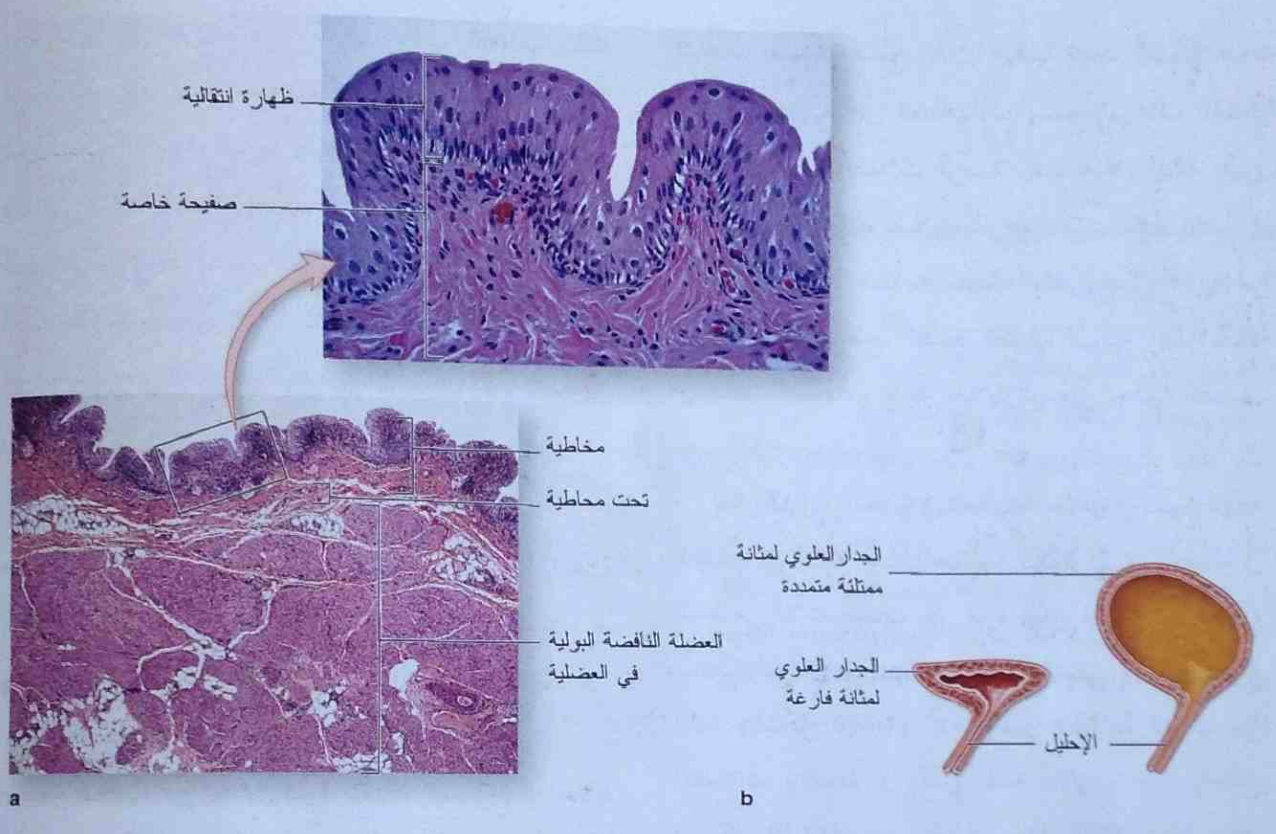
- طبقة وحيدة من خلايا قاعدية صغيرة تستند على غشاء قاعدي رقيق جداً.
- منطقة متوسطة تحتوي من طبقة إلى عدة طبقات من خلايا أسطوانية.
- طبقة سطحية من خلايا كبيرة متعددة السطوح أو خلايا بصلية الشكل تدعى **خلايا مظلية** Umbrella cells، تحتوي أحياناً نواتين أو عدة نوى، وهي عالية التمايز لحماية الخلايا التحتية من التأثيرات السامة للبول الزائد التوتر.

إن الخلايا المظلية متطورة جداً في المثانة (الشكل 19-16 و19-17) لكونها على تماس واسع ومباشر مع البول. يصل قطرها إلى أكثر من 100 ميكرون وتمتلك معقدات اتصالية بين خلوية كثيفة تحيط بالأغشية القمية. يتكون معظم السطح القمي من وحدة **غشائية غير متناظرة** Asymmetric unit membrane فيها مناطق مكونة من طبقة شحمية خارجية سماكتها أكثر بمرتين من الطبقة الشحمية الداخلية. تمثل هذه المناطق مجموعة كبيرة من الشحوم تحتوي غالباً على بروتينات غشائية داخلية تدعى **يوروبلاكينات** Uroplakins تتجمع في صفوف شبه كريستالينية في لويحات صلبة بقطر 16 نانوميتر. تحمي هذه اللويحات الغشائية غير النفوذة الملامسة للبول مباشرة هيولى الخلايا السفلية من تأثيرات البول مفرط التناضح. تنفصل اللويحات عن بعضها بمناطق ضيقة في البنية النموذجية للغشاء. في المثانة الفارغة، لا تتشكل طيات غزيرة في الطبقة المخاطية فقط وإنما تنخفض مساحة سطح الخلايا المظلية نتيجة لتشكل طيات في الغشاء في مناطق انعطافها مما يسمح للويحات الغشائية بالدخول في حويصلات قرصية. عند امتلاء المثانة بالبول مرة أخرى، فإن الحويصلات القرصية تعود للغشاء القمي مما يؤدي إلى زيادة مساحة سطحه وتغير شكل الخلية من الدائري إلى المسطح. تصبح الظهارة البولية رقيقة نتيجة انضغاط وانسحاب طبقة الخلايا الوسطى جانبياً للتكيف مع زيادة حجم البول.

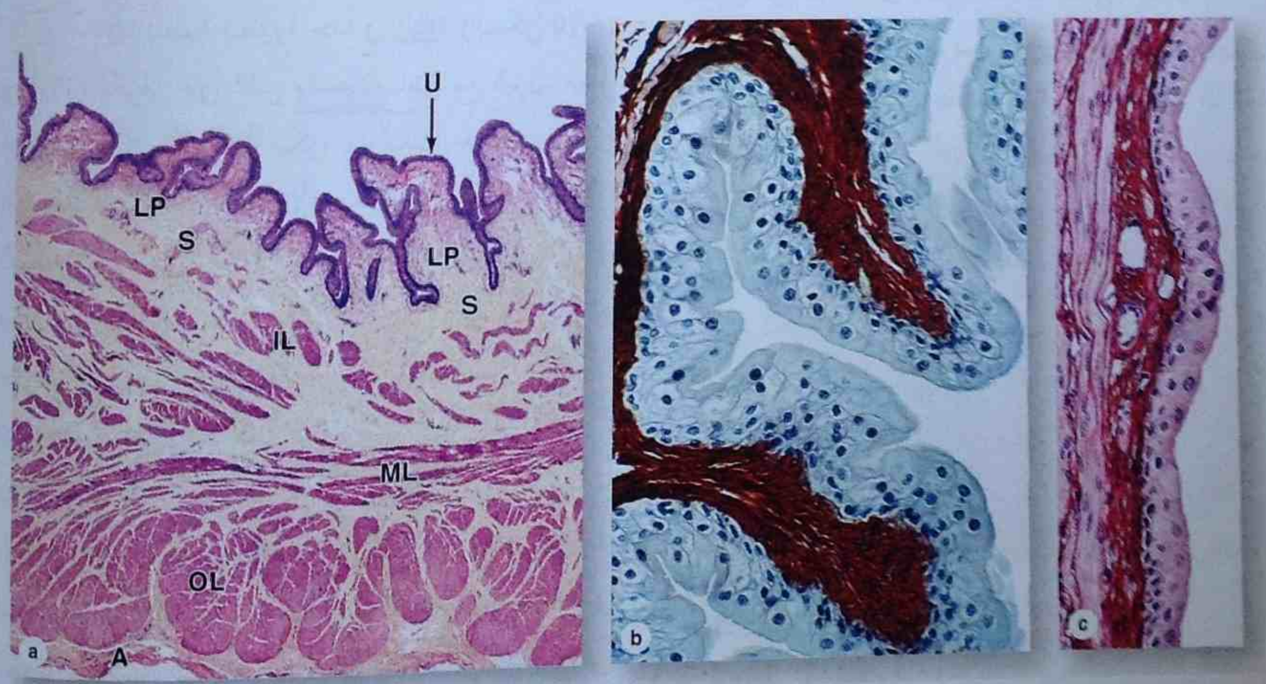
تكثر التروية الدموية في الصفيحة الخاصة والنسيج الضام الكثيف في الطبقة تحت المخاطية. تتكون الطبقة العضلية في المثانة من ثلاث طبقات غير مميزة يطلق عليها عادة العضلة (النَّافِصَةُ البَولِيَّة) Detrusor muscle والتـي تتقلص لتفريغ المثانة (الشكل 19-16). يمكن تمييز الطبقات الثلاث من العضلات واضحة في عنق المثانة بالقرب من الإحليل (الشكل 19-17). يعبر الحالبان جدار المثانة بشكل مائل مشكلةً صماماً يمنع رجوع البول إلى الحالب. تُغطى جميع الممرات البولية خارجياً بطبقة برانية (خارجية) ما عدا الجزء العلوي من المثانة الذي يغطى بصفاق مصلي.

الإحليل Urethra أنبوب يحمل البول من المثانة إلى الوسط الخارجي. تحتوي مخاطية الإحليل على طيات طولانية مما يعطيه شكلاً مميزاً في المقطع العرضي. في الرجال تتحد القناتان الناقلة للنطاف في أثناء القذف مع الإحليل في غدة البروستات (الموثة) (الفصل 21). الإحليل الذكري أنبوب طويل ويتكون من ثلاثة أجزاء:

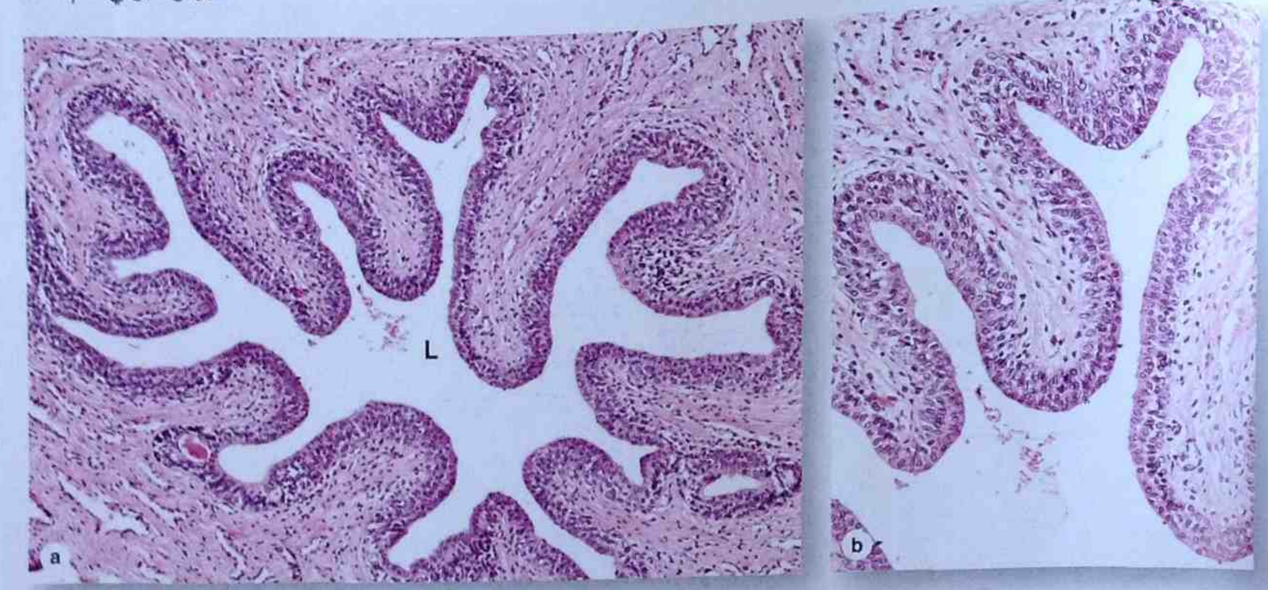
- **الإحليل البروستاتـي:** يبلغ طوله 3-4 سم، يمتد ضمن غدة البروستات ويبطن بظهارة بولية.
- **الإحليل الغشائي:** قطعة صغيرة تعبر ضمن العاصرة الخارجية المكونة من عضلات مخططة وتبطن بظهارة مطبقة أسطوانية وظهارة مطبقة كاذبة.
- **الإحليل الاسفنجي:** طوله 15 سم يُغلف بنسيج القضيب الناعظ (الشكل 21) ومبطن بظهارة اسطوانية مطبقة وظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة ومطبقة حرشفية في جزئه القاصي (الشكل 19-18).



الشكل 19-16: المثانة البولية. كيس عضلي يتوسع عند امتلائه بالبول **(a)** تبين الصورة المجهرية جدار مثانة فارغة تحتوي على مخاطية ذات طيات وطبقة تحت مخاطية وطبقة عضلية. تبين الصورة المدرجة ظهارة انتقالية (بولية) وصفيحة خاصة. تكبير 18 و180، صبغة H&E. **(b)** رسم تخطيطي يوضح منظراً سهمياً لمثانة تتوسع بشكل أساسي للأعلى وتصبح أكثر بيضاوية في الشكل كلما امتلأت بالبول. تتسع المثانة وسطياً في الشخص البالغ 400-600 مل من البول بينما تتسع المثانة الفارغة إلى 150-200 مل.



الشكل 19-17: جدار المثانة والظهارة البولية. **(a)** يبدو جدار المثانة في منطقة العنق بالقرب من الإحليل مكوناً من أربع طبقات: المخاطية فيها ظهارة بولية (U) وصفيحة خاصة (LP)، طبقة تحت مخاطية رقيقة وطبقة داخلية ووسطى وخارجية عضلية ملساء (IL وML وOL) وطبقة برانية (A). تكبير 15، صبغة H&E. **(b)** تكثر في مخاطية المثانة الفارغة الطيات وتحتوي الظهارة البولية على خلايا مظلية بصلية. تكبير 250، صبغة PSH. **(c)** تبدو الطبقة المخاطية في المثانة المليئة ناعمة وظهارتها أرق والخلايا المظلية مسطحة. تكبير 250، صبغة H&E.



الشكل 19-18: الإحليل. أنبوب ليفي عضلي يحمل البول من المثانة إلى خارج الجسم (**a**) مقطع عرضي يُظهر أن المخاطية فيها طيات طولانية كبيرة حول اللمعة (L)، تكبير 50، صبغة H&E. (**b**) تكبير عالٍ لظهارة الإحليل، تتكون الظهارة المبطنة السميكة من ظهارة أسطوانية مطبقة في بعض المناطق وأسطوانية مطبقة موهمة في أماكن أخرى وتصبح مطبقة حرشفية في النهاية القاصية للإحليل. تكبير 250، صبغة H&E.

في المرأة الإحليل عضو بولي فقط، بطول 4-5 سم يبطن في البداية بظهارة انتقالية وبعدها بظهارة حرشفية مطبقة وفي بعض الأماكن بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة. يحاط الجزء الأوسط من الإحليل الأنثوي بعاصرة خارجية من عضلات مخططة.

20

الغدد الصماء Endocrine Glands

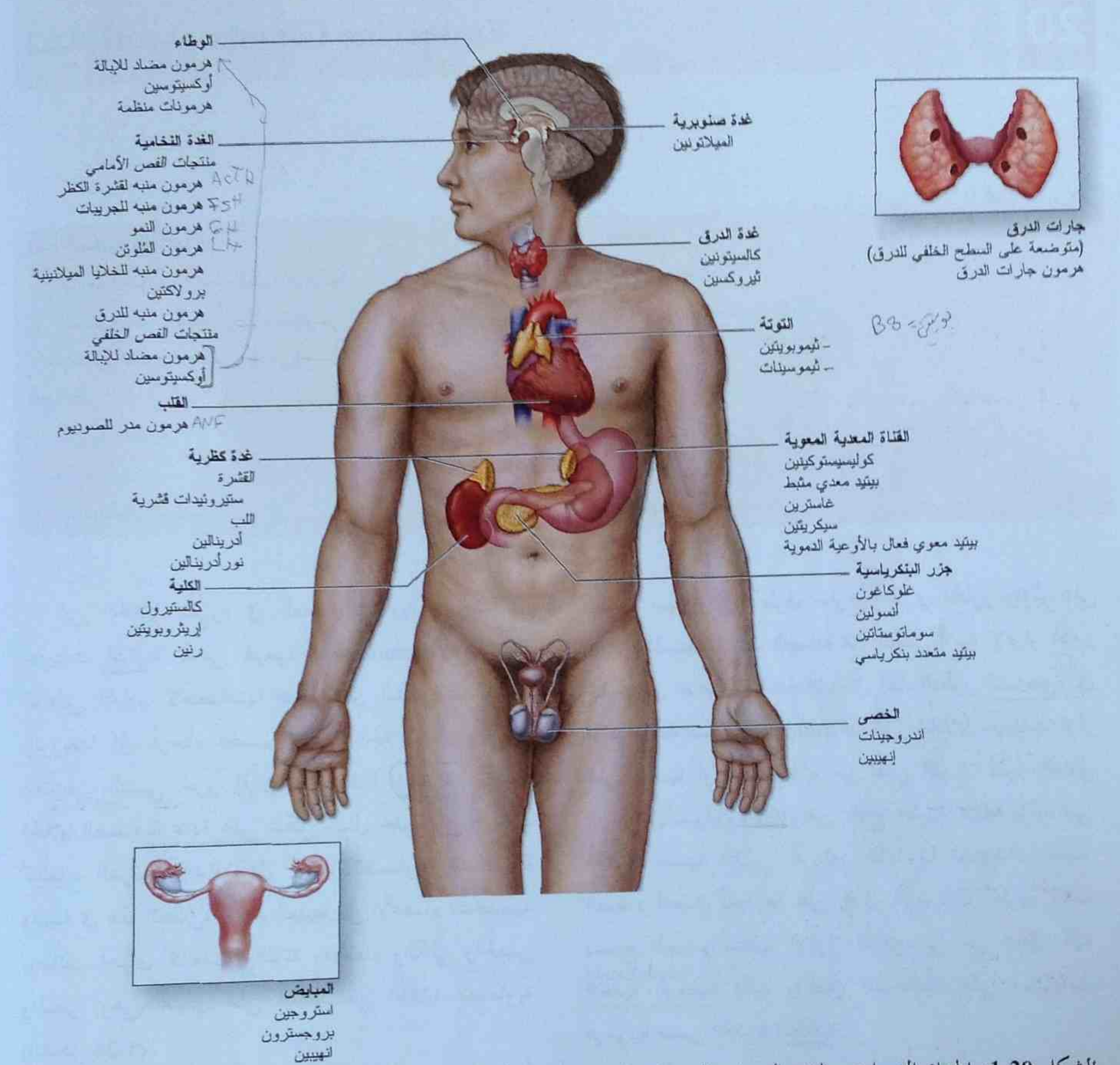
التغذية الراجعة X - التطور الجنيني X - هرمونات زائدة X

الغدة النخامية (النخامى)	لب الكظر
التروية الدموية والجملة البابية الوطائية – النخامية	**الجزر البنكرياسية**
النخامى الغدية (النخامى الأمامية)	**الجهاز العصبي الصماوي المنتشر**
النخامى العصبية (الفص الخلفي)	**الغدة الدرقية**
غدد الكظر	تنظيم عمل الدرقية
التروية الدموية	تخزين وإفراز هرمونات الدرق
قشرة الكظر	**الغدد الدُرَيقية**
قشرة الكظر الجنينية	**الغدد الصنوبرية**

تحرر الخلايا المُفْرِزَةْ في الغدد الصماوية منتجاتها من جزيئات إشارية تدعى هرمونات Hormones، في الحيز الوعائي المجاور لامتصاصها عن طريق الشعيرات الدموية وتوزيعها إلى أرجاء الجسم بعكس الخلايا ذات الإفراز الخارجي التـــي تحرر إفرازاتها في قناة ظهارية. تتجمع الخلايا الصماوية عادة على شكل حبال خلوية أو جريبات كالغدة الدرقية. إضافة إلى الغدد الصماوية المتخصصة والمبينة في هذا الفصل، يوجد العديد من الأعضاء المتخصصة بوظائف أخرى كالقلب والتوتة والأمعاء والكلى والخصى والمبيض وهي تحتوي على العديد من الخلايا الصماوية (الشكل 20-1).

يسمح انتشار الهرمونات بالدورة الدموية بالعمل بعيداً عن مكان إفرازها على خلايا مستهدفة تملك مستقبلات نوعية لهذه الهرمونات. كما ذكرنا باختصار في الفصل الثاني، فإن خلايا صماوية أخرى تفرز هرمونات تؤثر بسرعة كبيرة لمسافة قصيرة ويشمل هذا: **الإفراز نظير الصماوي** Paracrine الذي يحدث بالانتشار الموضعي في السائل الخلالي أو من خلال عرى الأوعية الدموية كتأثير هرمون الغاسترين المفرز من خلايا G البوابية على الخلايا المستهدفة في غدد قعر المعدة، أو **الإفراز مجاور الصماوي** Juxtacrine حيث تبقى الجزيئة الإشارية على سطح الخلية المُفرزة منها أو في المطرق خارج الخلوي المجاور وتؤثر على الخلايا المستهدفة عند التصاقه بها. تتجلى أهمية الإفراز مجاور الصماوي خاصة في التفاعلات في أثناء التطور النسيجي. في **الإفراز الذاتـــي** Autocrine قد تفرز الخلايا جزيئات تؤثر على نفسها أو على خلايا من نفس النوع. يُفرز العامل الشبيه بالأنسولين (IGF) من نماذج خلوية مختلفة يؤثر على الخلايا نفسها التـــي أفرزته. غالباً ما تستهدف الغدد الصماء أعضاء تُحفزها على إفراز هرمونات أخرى وهذا يسمح للجسم بتنظيم الإفراز الهرمونـــي من خلال آلية التغذية الراجعة (آلية راجعة) للمحافظة على مستويات هرمونية ضمن الحدود النظامية.

تعد الهرمونات، كالنواقل العصبية، غالباً جزيئات محبة للماء كالبروتينات أو البروتينات السكرية أو ببتيدات أو أحماض أمينية متحورة تتوضع مستقبلاتها البروتينية على سطح الخلايا المستهدفة. بالمقابل، الستيروئيدات غير المحبة للماء وهرمونات الدرق تجول في الدم محمولة على بروتينات ناقلة وتستطيع الانتشار من خلال أغشية الخلايا وتنشيط مستقبلات بروتينية هيولية في الخلايا المستهدفة (راجع الفصل الثانـــي).

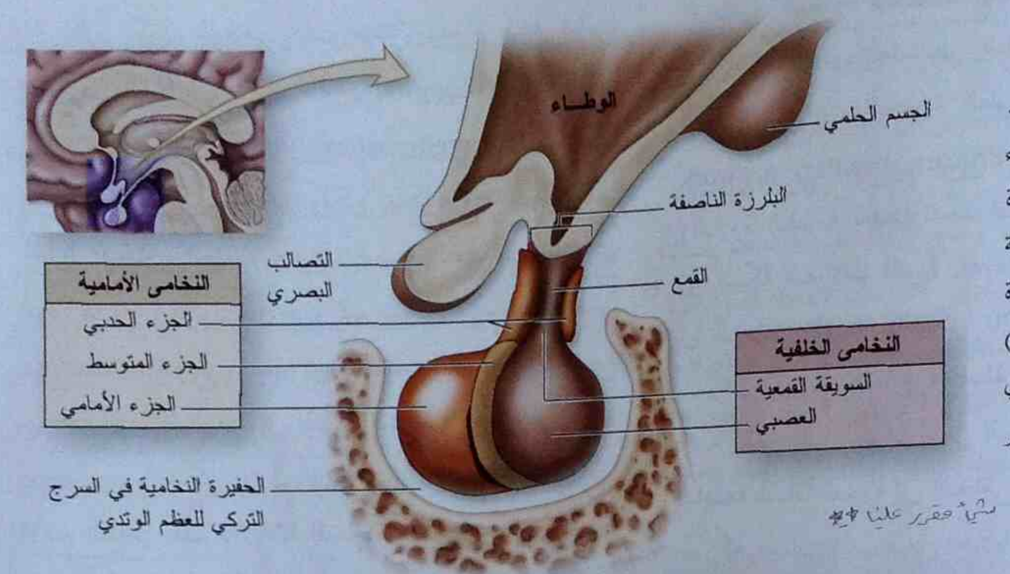


الشكل 20-1: الجهاز الصماوي. الغدد الصماء والهرمونات الرئيسة المفرزة وأماكن وجودها. يحتوي القلب والكلية والتوتة والمناسل وأنبوب الهضم على خلايا صماوية لها وظائف مهمة بالإضافة لذلك تمتلك العديد من الأنسجة والخلايا المنتشرة في الجسم على وظائف صماوية غير موضحة في هذا الشكل وتتضمن الخلايا الدهنية المفرزة لهرمون الليبتين والخلايا البطانية المبطنة للأوعية الدموية التـــي تنتج ببتيدات متعددة تدعى الإندوثيليات التـــي تنشط التضيق الوعائي.

الغدة النخامية (النخامى)

Pituitary Gland (Hypophysis)

تزن نحو 0.5غ في البالغين بأبعاد 10 × 13 × 6 مم. تتوضع أسفل الدماغ في تجويف العظم الوتدي في السرج التركي (الشكل 20-2). تتطور النخامى جنينياً جزئياً من الأدمة الخارجي للفم والجزء الآخر من الدماغ النامي. ينشأ الجزء العصبـــي كبرعم ينمو للأسفل من أرضية الدماغ البينـــي ويبقى متصلاً بالدماغ كسويقة أو قمع في الخلف. ينشأ الجزء الفموي كجيب خارجي في الأدمة الظاهر من سقف الفم البدائي وينمو قحفياً مشكلاً بنية تدعى **جيب راتكه** Rathke's Pouch. بعدها تتضيق قاعدة الجيب وتنفصل عن البلعوم وتزداد سماكة الجدران الأمامية كثيراً مؤدياً إلى انخفاض قطر لمعة جيب راتكه إلى شق صغير (الشكل 20-3).



الشكل 20-2: الغدة النخامية. تركب الغدة النخامية من جزء أمامي وخلفي، تتصل مباشرة بتحت الوطاء في الدماغ بوساطة سويقة قمعية. تحتل الغدة حفرة في العظم الوتدي (الإسفيني) تدعى السرج التركي والذي يستخدم كعلامة في التصوير الشعاعي.

الدماغ البيني
الجيب النخامي
فُغَيرَةٌ (الفم مستقبلاً)
الأديم الظاهر العصبي
البرعم العصبي النخامي
الأديم الظاهر الفموي
البرعم العصبي النخامي (النخامى الخلفية مستقبلاً)
الجيب النخامي (النخامى الأمامية مستقبلاً)
البلعوم

a الأسبوع الثالث: شكل الجيب النخامي والبرعم العصبي النخامي

القمع
الجيب النخامي
البرعم العصبي النخامي

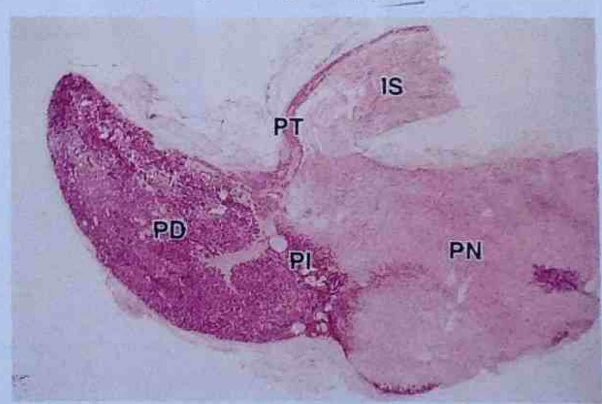
b مرحلة متأخرة من الشهر الثاني: يفقد الجيب النخامي اتصاله بسقف البلعوم

النخامى الأمامية
الجزء الحدبي
الجزء المتوسط
الجزء الأمامي
النخامى الخلفية
البارزة الناصفة
الجزء العصبي

c المرحلة الجنينية: تتشكل النخامى الأمامية والخلفية.

الشكل 20-3: تشكل الغدة النخامية. تتشكل الغدة النخامية من بنيتين جنينيتين منفصلتين (a) في أثناء الأسبوع الثالث من التطور ينمو الجيب النخامي (يشكل جيب راتكه في المستقبل الفص الأمامي للنخامية) من سقف البلعوم. يتشكل برعم النخامى العصبية (الفص الخلفي للنخامية) من الدماغ البينـي. (b) ينفصل جيب راتكه في مراحل متأخرة من الشهر الثانـي من سقف البلعوم ويلتحم مع البرعم النخامى العصبـي. (c) يكتمل تطور الجزء الأمامي والخلفي للغدة النخامية في أثناء فترة الحياة الجنينية.

نظراً لكون النخامى ذات منشأ مزدوج فإنها تتكون فعلياً من غدتين: **النخامى الغدية** Adenohypophysis في الأمام **والنخامى العصبية** Neurohypophysis في الخلف وكلاهما متحدان تشريحياً ولكن يملكان وظائف مختلفة. تحتفظ النخامى العصبية صفات النسيج العصبـــي المركزي لتطورها منه وتتكون من جزء كبير يسمى **الفص العصبـــي** Pars nervosa وجزء صغير يدعى **القمع** Infundibulum مع سويقته المتصلة بالوطاء في المنطقة البارزة الناصفة Median eminence (الشكل 20-2 و20-4). الجزء الغدي الناتج من الأديم الظاهر للفم له ثلاثة أقسام: جزء كبير يدعى **الجزء القاصي أو الفص الأمامي** Pars distalis **والجزء الحدبـــي** Pars tuberalis الذي يحيط بالسويقة العصبية **وجزء متوسط** Pars intermedia رقيق (الشكل 20-2 و20-4).



الشكل 20-4: الغدة النخامية. يعكس التركيب النسيجي لأجزاء الغدة النخامية اختلاف منشئها. كما يشاهد هنا في التكبير الضعيف لكامل الغدة. السويقة القمعية (IS) والفص العصبـــي (PN) للنخامى العصبية تشبه النسيج العصبـــي بينما تشمل النخامى الغدية الفص الأمامي (PD) والمتوسط (PI) والفص الحدبـــي (PT) وهي غدية نموذجية في مستوى تلوينها. تكبير 15، صبغة H&E.

التروية الدموية والجملة البابية الوطائية– النخامية

Boold Supply & the Hypothalamo-Hypophyseal System

إن دراسة التروية الدموية للغدة النخامية مهم لفهم وظيفتها. تنشأ التروية الدموية للنخامى من مجموعتين من الأوعية ناجمة عن الشريان السباتـــي الداخلي: **الشرايين النخامية العلوية** Superior hypophyseal arteries تُغذي من الأعلى البارزة الناصفة والسويقة العصبية بينما **الشرايين النخامية السفلية** Inferior hypophyseal arteries تؤمن الدم أساساً للجزء العصبـــي إضافة إلى تروية قليلة للسويقة. تشكل الشرايين النخامية العلوية **شبكة شعيرات أولية** Primary capillary network تغذي السويقة العصبية والبارزة الناصفة بعدها تتحد لتشكل وريدات تتفرع ثانيةً إلى **شبكة شعيرات ثانوية** Secondary capillary network في النخامى الغدية (الشكل 20-5). كلا الشبكتين فيها شعيرات دموية مثقبة **وللجملة البابية الوطائية النخامية** أهمية بالغة نظراً لكونها تحمل الببتيدات العصبية من البارزة الناصفة لمسافة قصيرة إلى النخامى الغدية حيث تحفز أو تثبط تحرر الهرمونات المفرزة من الخلايا الصماوية هناك.

تتصل النخامى جنينياً وتشريحياً ووظيفياً مع الوطاء في قاعدة الدماغ. يوجد في الجملة الوطائية – النخامية ثلاثة مجموعات هرمونية تتحرر من ثلاثة أماكن (الشكل 20-5):

1. هرمونات ببتيدية تنتجها عصبونات توجد في تجمعات خاصة في منطقة الوطاء (نوى) **كالنواة فوق البصرية** Supraoptic nucleus **والنواة المجاورة للبطين** Paraventricular nucleus وتُنقل الهرمونات بالمحاوير وتتجمع بعيداً في نهاياتها الموجودة في الفص العصبـــي (الشكل 20-5).
2. ببتيدات تنتجها عصبونات في نوى أخرى في منطقة الوطاء وتُحمل في محاوير العصبونات لتخزينها مؤقتاً وإفرازها في البارزة الناصفة. هناك تدخل الببتيدات شعيرات الضفيرة الأولية وتنقل إلى النخامى الغدية حيث تنتشر بين الخلايا الصماوية وتنظم تحرير الهرمونات من الخلايا المستهدفة (الشكل 20-5).
3. بروتينات وبروتينات سكرية تحررها خلايا صماوية في النخامى الغدية أي الجزء القاصي (تحت إشراف الببتيدات العصبية) لتدخل الشعيرات الدموية في الضفيرة الثانية للجملة البابية النخامية لتدخل بعدها إلى الدورة الدموية العامة (الشكل 20-5).

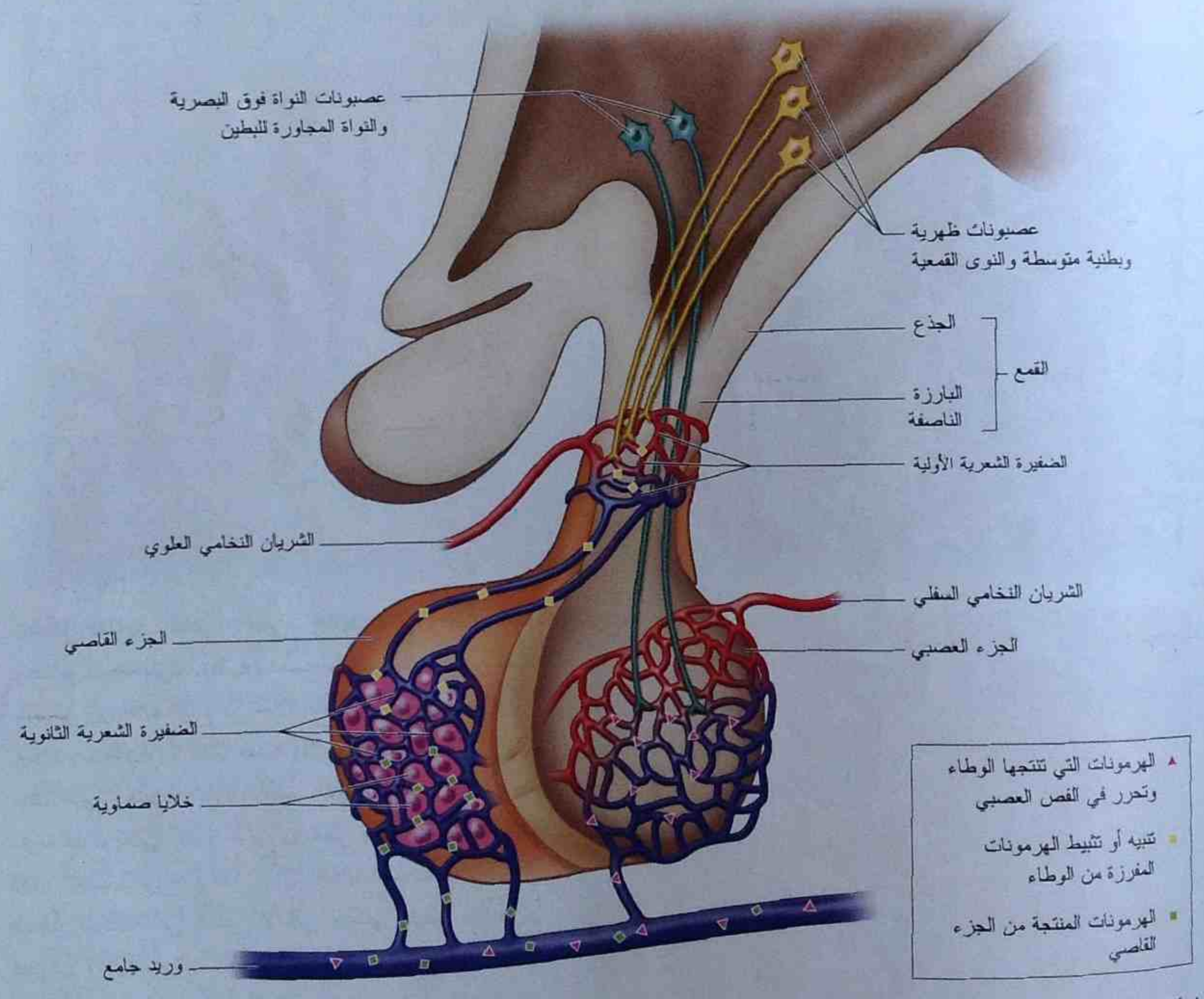
النخامى الغدية (النخامى الأمامية)

Adenohypophysis (Anterior Pituitary)

تنشأ الأجزاء الثلاثة للنخامى الغدية من الجيب النخامي للبلعوم الجنينـــي.

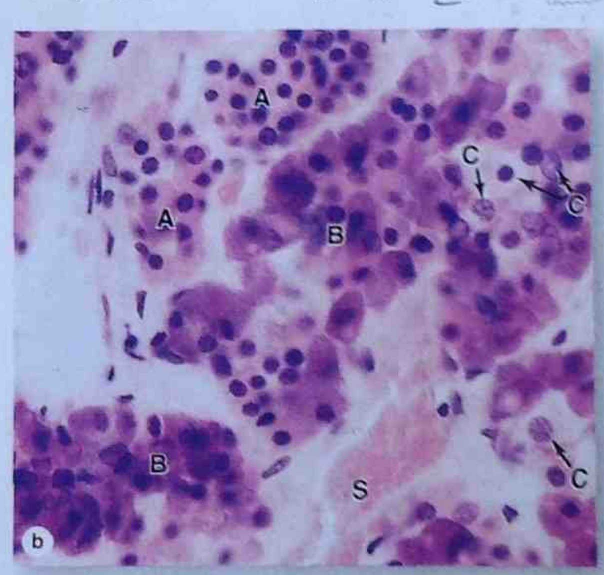
الفص الأمامي أو الجزء القاصي Pars Distailis

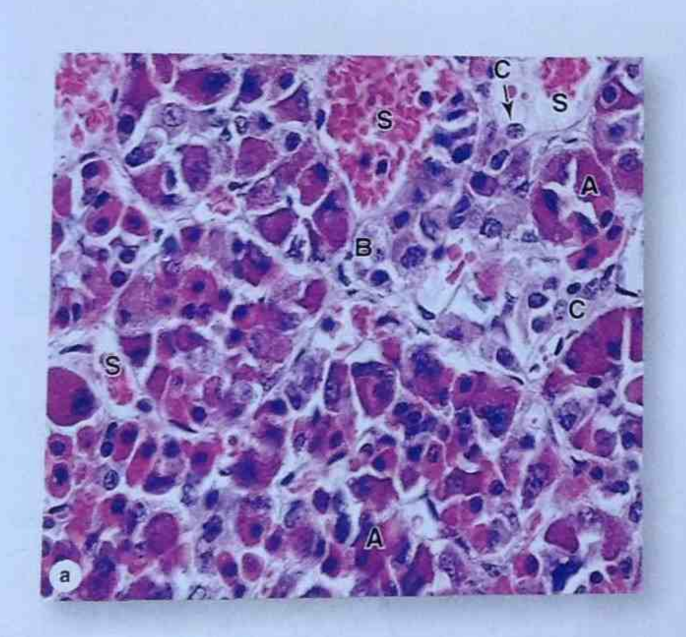
يشكل نحو 75% من النخامى الغدية ويغطى بمحفظة ليفية رقيقة. يتكون بشكل أساسي من حبال من خلايا ظهارية تعترضها شعيرات دموية مثقبة (الشكل 20-4 و20-6). الأرومات الليفية موجودة وتنتج ألیافاً شبكية تدعم حبالاً من الخلايا المفرزة للهرمونات. بالملونات العامة يمكن تمييز مجموعتين مختلفتين من الخلايا في الفص الأمامي بناءً على خاصية انجذابها للملون: **خلايا كارهة اللون** Chromo-phobes و**خلايا محبة اللون** Chromophils. تعد الخلايا المحبة اللون خلايا مفرزة تختزن هرموناتها في حبيبات هيولية ولها نوعان **خلايا حَمِضَة (محبة للملونات الحامضية)** Acidophils **وقعدية (محبة للملونات الأساسية)** Basophils وذلك حسب شراهتها للصبغات الحمضية أو القعدية (الأساسية) على التوالي (الشكل 20-6 و20-7). تم تمييز الأنماط الفرعية للخلايا الحمضية والقعدية باستخدام المجهر الإلكتروني النافذ وبسهولة أكثر بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية وسميت بأسماء الهرمونات التي تفرزها أو بأسماء الخلايا المستهدفة (الجدول 20-1). تتضمن الخلايا الحمضية:

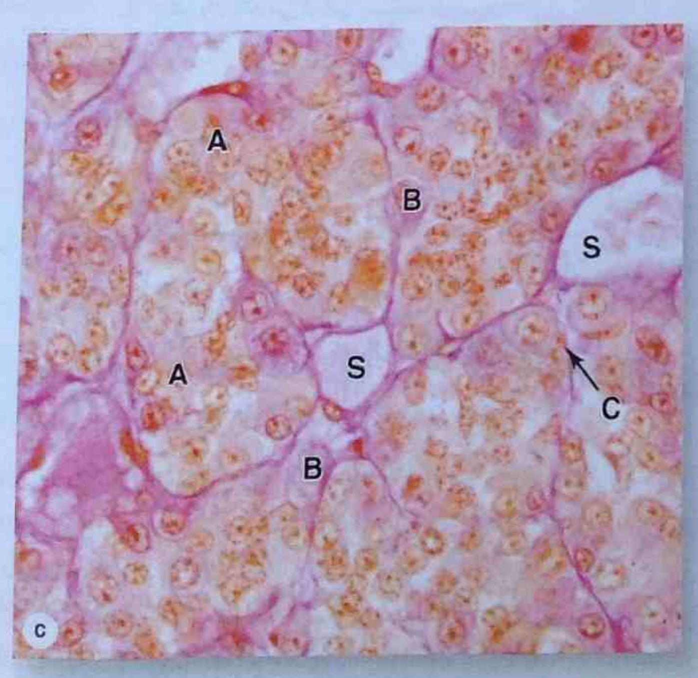


الشكل 20-5: الجملة البابية النخامية – الوطائية وتحرير الهرمونات من الغدة النخامية. تتكون الجملة البابية النخامية – تحت الوطائية الحاملة للدم من الشرايين النخامية العلوية والسفلية من شبكتين متتاليتين من الشعيرات الدموية. واحدة في الفص الخلفي حول السويقة القمعية والبارزة الناصفة والثانية في الفص الأمامي تصب جميعها في الأوردة الجامعة النخامي. يبين الرسم التخطيطي أيضاً عصبونات (صفراء) تخرج منها محاوير إلى البارزة الناصفة وتفرز ببتيدات تُحمل بالشعيرات الدموية إلى الفص الأمامي لتنظيم تحرير الهرمونات من الخلايا الموجودة هنا، عصبونات خضراء اللون في النواة فوق البصرية والنواة مجاورة البطين في منطقة الوطاء ترسل محاوير إلى الفص العصبي. تفرز ببتيدات تدخل الشعيرات الدموية وتُحمل بعيداً إلى الخلايا المستهدفة البعيدة.

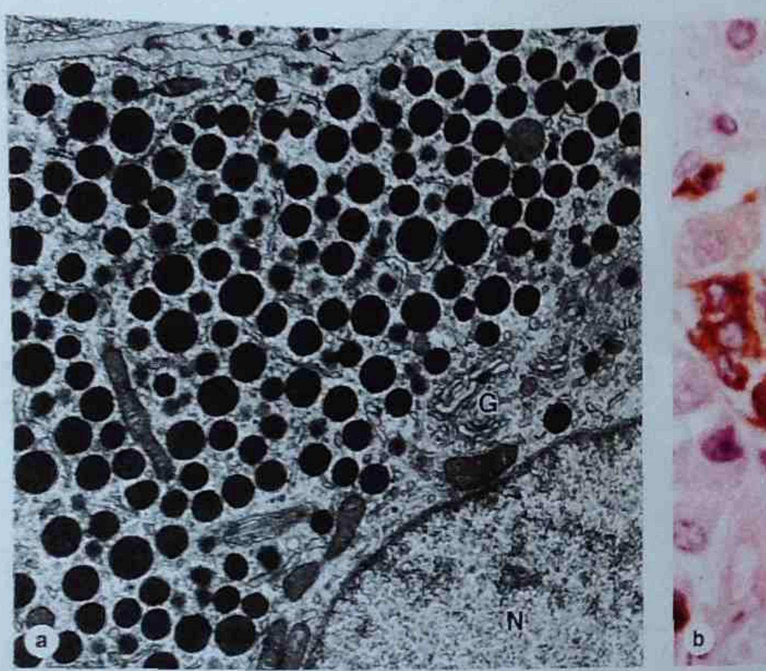
خلايا مُوَجِّهَة للجسد Somatotropic cells **وخلايا مُوَجِّهَة للثدي** Mammotropic cells بينما تتضمن الخلايا القعدية: **خلايا مُوَجِّهَة للقند** Gonadotropic cells **وخلايا مُوَجِّهَة للقشرة** Corticotropic cells **وخلايا مُوَجِّهَة للدرق** Thyrotropic cells. تشكل الخلايا المُوَجِّهَة للجسد عادة نحو نصف خلايا الفص الأمامي في الإنسان أما الخلايا المُوَجِّهَة للدرق فأقلها عدداً. الخلايا الكارهه للون ضعيفة التلون مع عدم وجود أو وجود القليل من الحبيبات الإفرازية. تمثل هذه الخلايا مجموعة "غير متجانسة" تشمل خلايا جذعية وخلايا نسيلة غير متمايزة كالخلايا الخالية من الحبيبات الموجودة. تفرز كل خلية حبيبية هرموناً واحداً باستثناء الخلايا المُوَجِّهَة للغدد التناسلية التي تفرز هرمونين والخلايا المُوَجِّهَة للقشرة التي ينشطر منتجها الجيني الأساسي بروبيوميلانوكورتين Proopiomelanocortin (POMC) بعد الترجمة إلى هرمونات ببتيدية متعددة صغيرة وهي الهرمون الموجه لقشرة الكظر ACTH وهرمون منبه للشحم بيتا β-lipotropin. تمتلك الهرمونات المفرزة من الفص الأمامي نشاطات وظيفية واسعة تتمثل بتنظيم معظم وظائف الغدد الصم في الجسم وإفراز الحليب ونشاط الخلايا الميلانينية واستقلاب العضلات والعظام والنسيج الدهني (الشكل 20-8 والجدول 20-1).

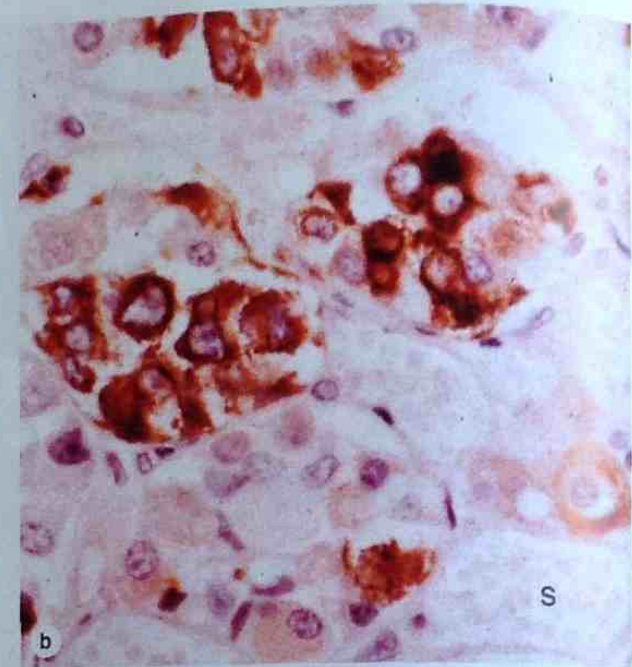






الشكل 20-6: الفص الأمامي. خلايا حمضة وخلايا قعدية وخلايا كارهة للون. (a, b) تسمح معظم طرائق التلوين العامة بالتفريق بين ثلاثة أنواع من خلايا المتن في الفص الأمامي وهي: خلايا حمضة (A) وخلايا قعدية (B) وخلايا كارهة للون (C) ذات هيولى ضعيفة التلون. تكبير 400، صبغة H&E. (c) ملونة بملون ثلاثي كروم غوموري تعطي معلومات مماثلة. تكبير 400. يختلف توزع وعدد حبال الخلايا الحمضة والقعدية في المناطق المختلفة من الفص الأمامي ولكنها تترافق دائماً مع شعيرات وأشباه جيوب دموية (S) للضفيرة الشعيرية الثانية من الجملة البابية. تحمل الضفيرة الوعائية الهرمونات المحررة إلى الدورة الدموية العامة. يمكن تحديد الخلايا الحمضة والقعدية بالمناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أضداد ضد منتجاتها الهرمونية. الخلايا الكارهه للون قليلة العدد وتمثل أنواعاً مختلفة غير متمايزة من خلايا المتن يختلف عددها وكثافتها في المناطق المختلفة.

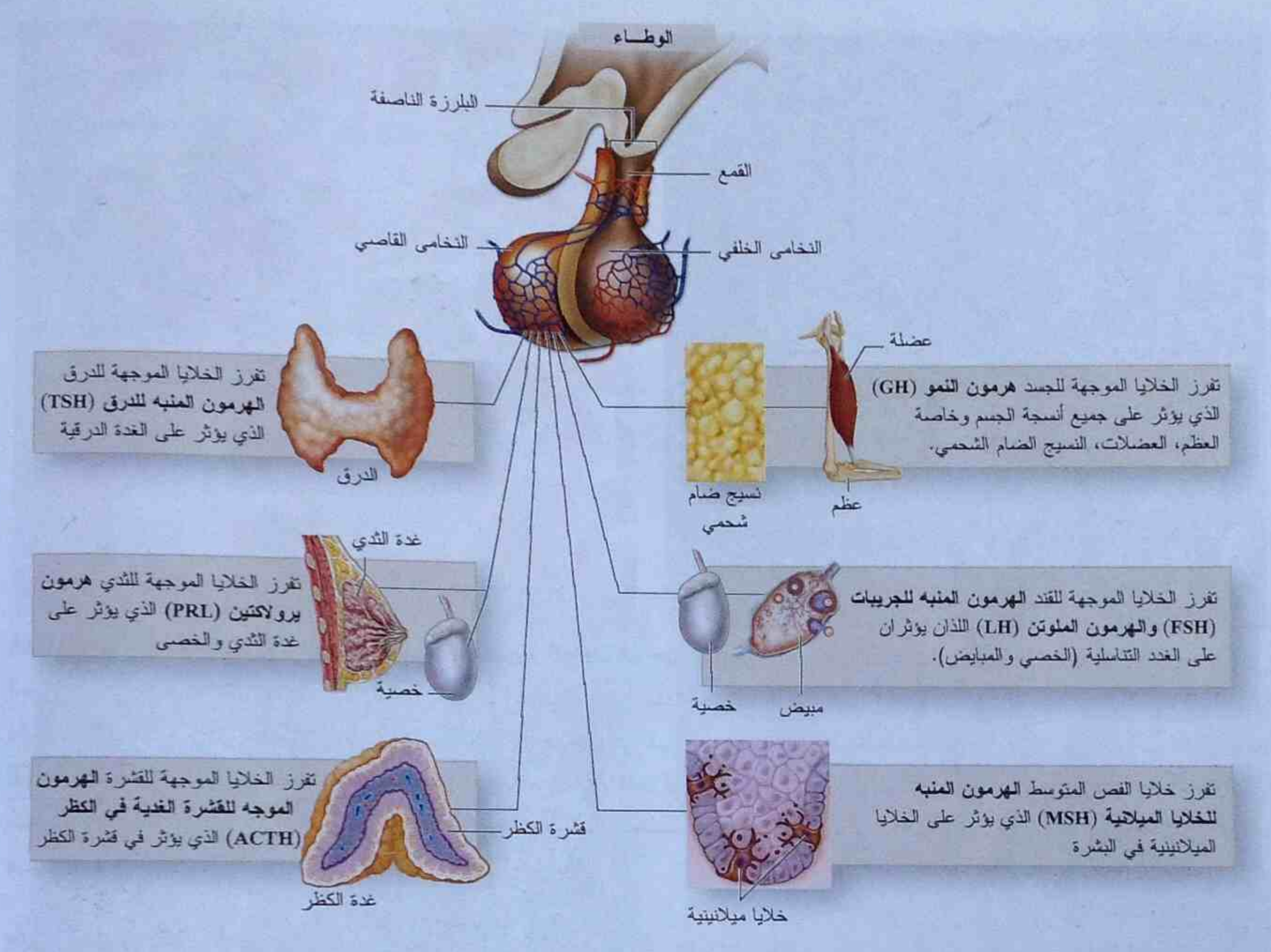




الشكل 20-7: البنية الدقيقة والمناعة الكيميائية النسيجية للخلايا الموجهة للجسد. (**a**) البنية الدقيقة لهيولى الخلايا المحبة للكروم تحتوي على أجهزة غولجي متطورة جداً (G) ونوى فيها كروماتين حقيقي وهيولى مليئة بحبيبات إفرازية. تعد الخلايا الموجهة للجسد في معظمها من الخلايا الحمضة كما هو مبين في الشكل. يشير السهم إلى غشاء الخلية، يمكن تمييز حبيبات الخلايا الموجهة للجسد عن غيرها من حبيبات الخلايا المحبة للكروم بالمجهر الالكتروني النافذ. إلا أن الأنواع المختلفة من الخلايا المحبة للكروم يتم كشفها بالمناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أضداد مضادة ضد المنتجات الهرمونية. (**b**) صورة مجهرية تبين خلايا موجهة للجسد (S) استخدام ضد مضاد لهرمون السوماتوتروبين تكبير 400، هيماتوكسلين ملون مباين.

الجدول 20-1: الخلايا الإفرازية في الجزء الأمامي

نوع الخلية	جاذبية التلوين	النسبة المئوية للخلايا	الهرمون المنتج	النشاط الوظيفي الأساسي
خلايا مُوَجِّهَة للجسد	محبة للملونات الحمضية	50	سوماتوبروتين (هرمون النمو GH)	زيادة نمو العظام الطويلة عن طريق عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF-I المفرز من الكبد
خلايا مُوَجِّهَة للثدي	محبة للملونات الحمضية	20-15	برولاكتين	يعزز إفراز اللبن
خلايا مُوَجِّهَة للغدد التناسلية	محبة للملونات القاعدية	10	FSH وLH من نفس الخلية	يساعد FSH على تطور نمو الجريبات المبيضية وإفراز الإستروجين في المرأة كما يساهم في الإنطاف في الرجل يساعد LH على نضج الجريبات المبيضة وإفراز البروجستيرون في المرأة كما يحرض الخلايا الخلالية على إفراز الاندروجين في الرجل.
خلايا مُوَجِّهَة للدرق	محبة للملونات القاعدية	5	الموجه للدرق TSH	يحرض على تصنيع وتخزينه وتحريره هرمون الغدة الدرقية
خلايا مُوَجِّهَة لقشرة الكظر	محبة للملونات القاعدية	15-20	الموجه للكظر ACTH وليبتوتروفين	يحرض على إفراز هرمونات قشرة الكظر تنظيم استقلاب الشحوم



الشكل 20-8: هرمونات الفص الأمامي واستهدافاتها. يلخص الرسم التخطيطي الهرمونات الأساسية المفرزة من النخامى الأمامية ومعظم البنى المستهدفة.

الجزء الحدبي Pars Tuberalis

منطقة لها شكل القمع تحيط بالسويقة القمعية للنخامى العصبية (الشكل 20-2). إن معظم خلايا هذا الفص خلايا قعدية منبهة للغدد التناسلية تفرز هرمون FSH وLH.

الجزء المتوسط Pars intermedia

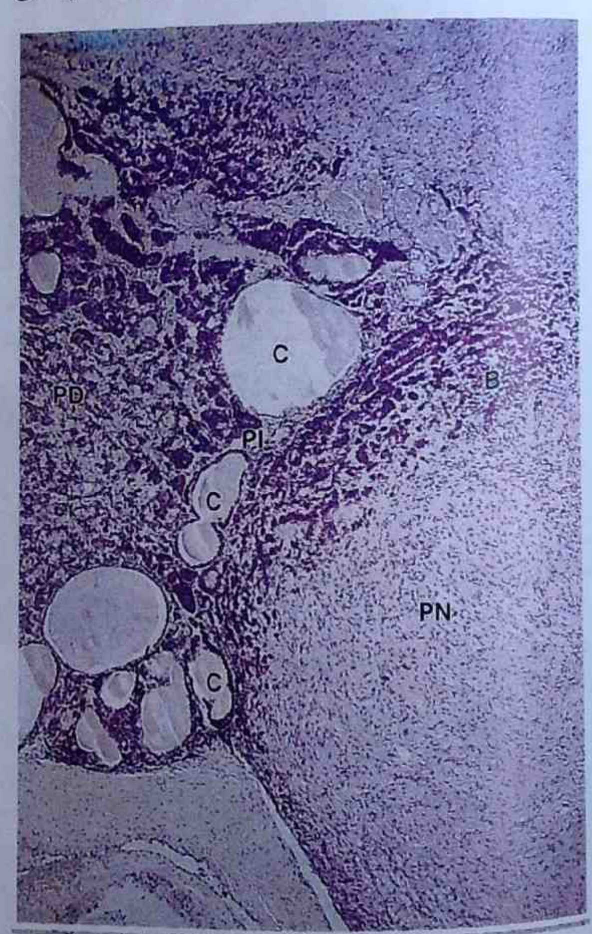
منطقة صغيرة مكونة من خلايا قعدية بين الفص الأمامي والفص العصبي، والذي غالباً ما تجتاحه هذه الخلايا (الشكل 20-9). ينشأ الجزء المتوسط من الجدار الظهري للجيب النخامى وعادة ما يحتوي على جريبات مملوءة بكيسات غرائية تمثل بقايا بنية هذه اللمعة (الشكل 20-3 و20-9). في أثناء التطور الجنيني تنتج خلايا متن هذه المنطقة البروبوميلانوكورتين Proopiomelanocortin كالخلايا الموجهه للقشرة في الفص الأمامي. ينشطر بروبوميلانوكورتين بأنزيمات مختلفة مفككة للبروتين وينتج عن ذلك هرمونات ببتيدية صغيرة تشمل شكلين هما: الهرمون الموجه للخلايا الميلانينية (MSH) والهرمون الموجه للشحم غاما وهرمون الإنْدُورْفين بيتا β-endorfin. يعمل الهرمون المنبه للخلايا الميلانينية (MSH) على زيادة نشاط الخلايا الميلانينية وخلايا الفص المتوسط والتــي عادة ما يطلق عليها الخلايا الموجهة للخلايا الميلانينية ولكن الأهمية الوظيفية لهذه المنطقة يبقى غير مؤكد وخاصة عند البالغين.

التحكم بإفراز النخامى الغدية

Control of Secretion in the Adenohypophysis

يتم تنظيم نشاط خلايا الفص الأمامي بشكل أساسي من هرمونات ببتيدية تفرزها عصبونات متخصصة في بعض النوى فــي منطقــة الوطاء. تُختزن الهرمونات في محاويرها

والتـــي تسير باتجاه البارزة الناصفة الجدول (2-20). معظم هذه الهرمونات هي **هرمونات محررة وطائية** Hypothalamic-releasing hormones تتحرر من المحاوير وتنتقل بعدها عن طريق الشعيرات الدموية إلى الفص الأمامي (الشكل 20-5) حيث تحفز تصنيع و/أو تحرير الهرمون. يوجد نوعان من العوامل تحت الوطائية تعمل على تثبيط تحرير الهرمون من خلال خلايا نوعية في الفص الأمامي (**هرمونات مثبطة وطائية** Hypothalamic-inhibiting hormones، الجدول 20-2). نظراً للموقع الاستراتيجي للعصبونـــات الوطائية وسيطرتها على النخامى وبالتالي على



الشكل 20-9: الفص المتوسط. يتوضع الفص المتوسط (PI) بين الفص الأمامي (PD) والفص العصبـــي (PN). عادة ما ترتشح (تخترق) خلاياه القعدية (P) الفص العصبـــي. توجد بقايا لمعة جيب راتكه الجنينـــي النخامي في الفص المتوسط على شكل كيسات غرائية (c) بأحجام مختلفة مملوءة بالغراء. ما تزال وظيفة الفص المتوسط في البالغين غير واضحة ولكن في الحياة الجنينية تفرز الخلايا القعدية الهرمون الموجه للخلايا الميلانينية الهام لنشاط الخلايا الميلانينية. تكبير 56، صبغة H&E.

العديد من الوظائف الجسمية، فإن العديد من المنبهات الحسية الآتية للدماغ وكذلك المنبهات الناشئة من CNS تستطيع التأثير على وظيفة الغدة النخامية والتـــي تؤثر بدورها وبسرعة في وظائف العديد من الأعضاء والأنسجة الأخرى.

الجدول 20-2: الهرمونات الوطائية المُنظمة للفص الأمامي

الهرمون	الشكل الكيميائي	الوظائف
مُحرر هرمون الدرق TRH	ببتيد من 3 أحماض أمينية	يحفز تصنيع وافراز التيروتروبين TSH والبرولاكتين
مُحرر للهرمونات الموجه (المنبه) للغدد التناسلية GnRH	ببتيد مكون 10 أحماض أمينية	يحفز على افراز FSH وLH
سوماتوستاتين	14 حمض أمينـــي	يثبط إفراز هرمون النمو GH والتيروتروبين TSH
مُحرر لهرمون النمو GHRH	ببتيد متعدد مكون من 40-44 حمض أميني (له شكلان)	يحفز تصنيع وتحرير الهرمون الموجه للجسد GH
الدوبامين (الهرمون المثبط لهرمون البرولاكتين)	حمض أمينـــي معدل	يثبط إفراز البرولاكتين
مُحرر للهرمون المنبه للقشرة CRH	ببتيد متعدد مكون من 41 حمض أمينـــي	يحفز تصنيع POMC وتحرير الموجهة (المنبه) للشحم β-LPH والموجه للقشرة ACTH

تتمثل آلية السيطرة الثانية على خلايا الفص الأمامي من خلال التأثير السلبـــي (ارْتِجاعٌ سَلْبِيّ) Negative feedback بوساطة هرمونات من الأعضاء المستهدفة تؤثر على إفراز العوامل الوطائية وعلى الهرمونات المفرزة من الخلايا النخامية ذات العلاقة. يوضح الشكل (20-10) هذه الآلية باستخدام الدرق كنموذج، ويظهر سلسلة معقدة من الأحداث تبدأ بتأثير المنبهات العصبونية على الخلايا العصبية المفرزة في نوى الوطاء وتنتهي بتأثير الهرمونات من الأعضاء المستهدفة على النخامية.

أخيراً، يتأثر الإفراز الهرموني في الجزء القاصي بتأثير هرمونات أخرى من خارج عروة التأثير الراجع أو حتى من خارج الأنسجة المستهدفة الرئيسة. تتضمن الأمثلة مايلي: بروتين الإنهيبين Inhibin والأكتيفين Activin من أفراد عائلة عامل النمو المحول بيتا Transforming growth factor-β يُنتج من الغدد التناسلية ويُنظم تحرير FSH وLH، ومتعدد ببتيدي مكون من 28 حمضاً أمينياً يدعى غريلين Ghrelin يُنتج من مخاطية المعدة ويحفز إفراز هرمون النمو. يتحرر الأوكسيتوسين المتحرر من الفص الخلفي للنخامية في أثناء رضاعة الثدي والذي بدوره يحفز إفراز هرمون البرولاكتين.

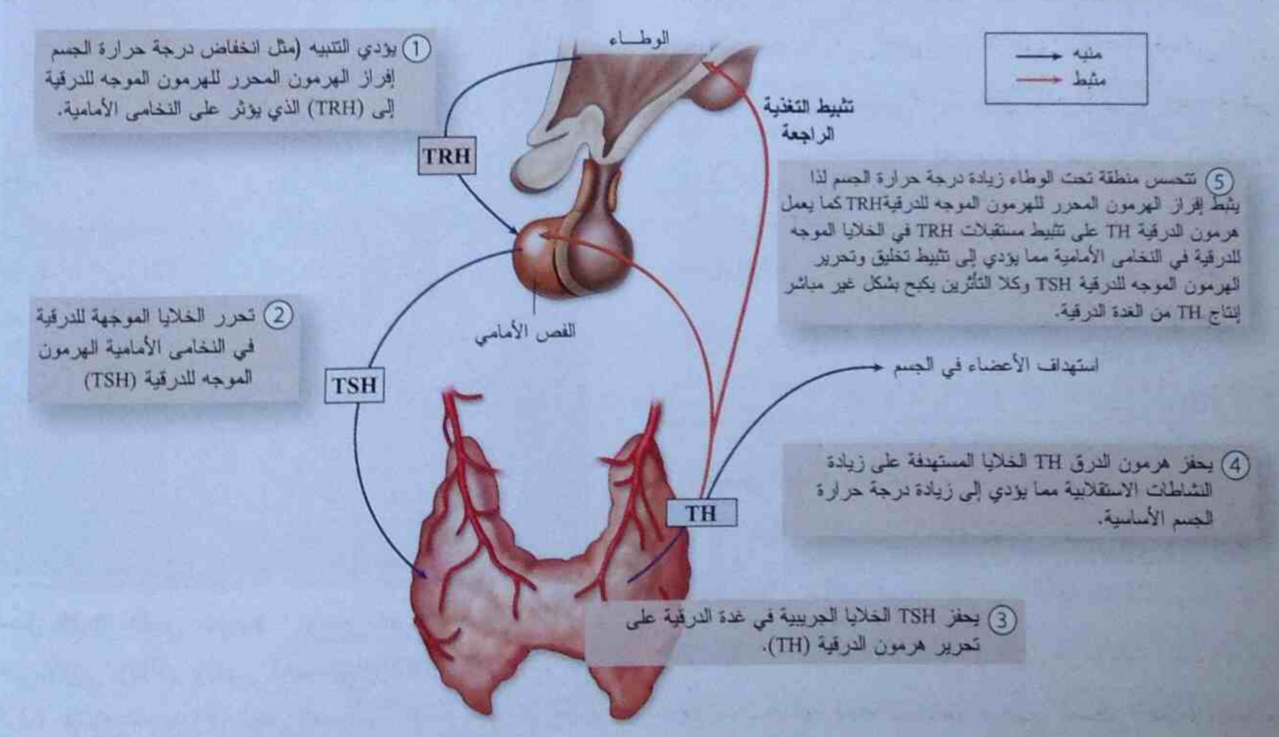
جميع الآليات سابقة الذكر تعمل ضمن تناغم منظم دقيق لإفراز الهرمونات من خلايا النخامى الأمامية.

النخامى العصبية (الفص الخلفي)
Neurohypophysis (Posterior Pituitary)

تتألف النخامى العصبية من الجزء العصبي والسويقة العصبية Infundibular stalk (الشكل 20-2). لا يحتوي الفص العصبي كما هو الحال في النخامى الغدية على خلايا مفرزة، ولكن يتكون من نسيج عصبي يحتوي على 100,000 من المحاوير غير المغمدة بالميالين لعصبونات مفرزة متوضعة في النواة فوق البصرية والنواة المجاورة للبطين في منطقة تحت الوطاء (الشكل 20-5). يحتوي أيضاً على خلايا تدعى **الخلايا النخامية** Pituicytes تشبه الخلايا الدبقية النجمية وتعد من أكثر الأنواع وجوداً في الفص العصبي (الشكل 20-11).

التطبيق الطبي

عادة ما تكون أورام النخامى الغدية أوراماً حميدية. يفرز نحو ثلثين منها هرمونات تسبب أعراضاً سريرية. قد تنتج هذه الأورام كميات كبيرة من هرمون النمو والبرولاكتين والهرمون الموجه لقشرة الكظر والهرمون الموجه الدرق. يمكن التأكد من التشخيص السريري لهذه الأورام بتقنيات المناعة النسيجية الكيميائية بعد الإزالة الجراحية.



الشكل 20-10: تأثير العرى الراجعة السلبية على إفراز الفص الأمامي. يبين الشكل العلاقة بين منطقة تحت الوطاء والنخامى الأمامية وأعضائها المستهدفة باستخدام الغدة الدرقية كنموذج على التأثير الراجع. يحفز الهرمون الوطائي المحرر للهرمون الموجه للدرق (TRH) إفراز الهرمون الموجه للدرق (TSH) من الغدة النخامية الذي بدوره يحفز تصنيع وإفراز هرمون الدرق (TH). بالإضافة إلى تأثير هرمون الدرق على الأعضاء المستهدفة يثبط هرمون الدرق TH إفراز الهرمون الموجه للدرق في الفص الأمامي والهرمون المحرر للهرمون الموجه للدرق (TRH) في منطقة الوطاء بآلية التأثير الراجع.



الشكل 20-11: الجزء العصبي: الأجسام العصبية الإفرازية والخلايا النخامية. يتكون الفص العصبي من نسيج عصبي متحور يحتوي على محاوير غير مغمدة مدعمة ومغلفة بخلايا دبقية تدعى خلايا نخامية (P)، تعد من أكثر الخلايا عدداً في الفص العصبي. تحتوي المحاوير القادمة من النواة فوق البصرية ومجاورة البطين الموجودة في منطقة تحت الوطاء على انتفاخات تدعى الأجسام العصبية الإفرازية (أجسام هيرنغ) (NB) يتحرر منها هرمون الأوكسيتوسين أو هرمون الفازوبرسين استجابة للتنبيه العصبي. تدخل الهرمونات المحررة إلى الشعيرات الدموية (C) ليتم توزيعها في أنحاء الجسم. تكبير 400، صبغة H&E.

تمتلك العصبونات الإفرازية نفس الصفات النموذجية للعصبونات بما فيها المقدرة على توليد كمون عمل ولكن لها محاوير ذات أقطار أكبر ومكونات تصنيعية متطورة جداً ذات صلة بإنتاج هرمون ببتيدي مكون من 9 أحماض أمينية يدعى **فازوبرسين** Vasopressin **أو هرمون مضاد للإبالة** Antidiuretic hormone (ADH) **وأوكسيتوسين** Oxytocin. تنتقل هذه الهرمونات عبر المحاوير إلى الفص العصبي لتتجمع في النهايات المحورية المتسعة تسمى أجساماً عصبية إفرازية أو **أجسام هيرنغ** Herring bodies، تشاهد في المجهر الضوئي كبنى شاحبة أيوزينية اللون (الشكل 20-11). تحتوي أجسام هيرنغ على العديد من الحبيبات الغشائية المغلفة التي تحتوي على أوكسيتوسين أو فازوبرسين مرتبط ببروتينات حاملة ذات وزن جزيئي 10 كليودالتون تدعى **نوروفيزين I و II** Neurophysin. يصنع معقد الهرمون - نوروفيزين كمتعدد ببتيدي مفرد ينشطر بعدها لينتج هرمون ببتيدي وبروتين رابط خاص. تحفز الدفعات العصبية على طول المحاوير تحرير الببتيدات من أجسام هيرنغ ليتم أخذها عن طريق الشعيرات الدموية المثقبة في الفص العصبي لتتوزع بعدها إلى أنحاء الجسم عن طريق الدورة الدموية. تعد المحاوير القادمة من النواة فوق البصرية مسؤولة عن إفراز الفازوبرسين بينما المحاوير القادمة من النواة المجاورة للبطين مسؤولة عن إفراز الأوكسيتوسين.

يتحرر هرمون فازوبرسين (ADH) استجابةً لزيادة توترية الدم حيث يستهدف الخلايا المحتوية على مستقبلات تناضحية موجودة في الوطاء والتي بدورها تحفز تصنيع الهرمون من عصبونات النواة فوق البصرية. يتمثل دور هرمون ADH الرئيس بزيادة نفوذية النبيبات الجامعة في الكلية للماء (الفصل 19). نتيجة لذلك يُعاد امتصاص أكثر للماء من هذه الأنابيب وينتقل إلى الدم بدلاً من طرحه عبر البول (الجدول 20-3) وبذلك يساعد الفازوبرسين في تنظيم التوازن التناضحي لسوائل الجسم.

يحفز الأوكسيتوسين تقلص الخلايا العضلية الظهارية المتوضعة حول أسناخ وقنوات غدة الثدي في أثناء الرضاعة وتقلص العضلات الملساء للرحم في أثناء الولادة (الجدول 20-3). تحفز الرضاعة الطبيعية إفراز هرمون الأوكسيتوسين من خلال الألياف الحسية التي تؤثر بدورها على الوطاء في منعكس (هرموني عصبي) يدعى منعكس إدرار اللبن Milk-ejection reflex.

الجدول 20-3: الهرمونات المفرزة من الجزء العصبي

الهرمون	الوظيفة
فازوبرسين	زيادة نفوذية القنوات الجامعة للماء في الكلية
أوكسيتوسين	يحفز تقلص الخلايا الظهارية العضلية في الثدي وتقلص العضلات الملساء في الرحم

غدد الكظر Adrenal Glands

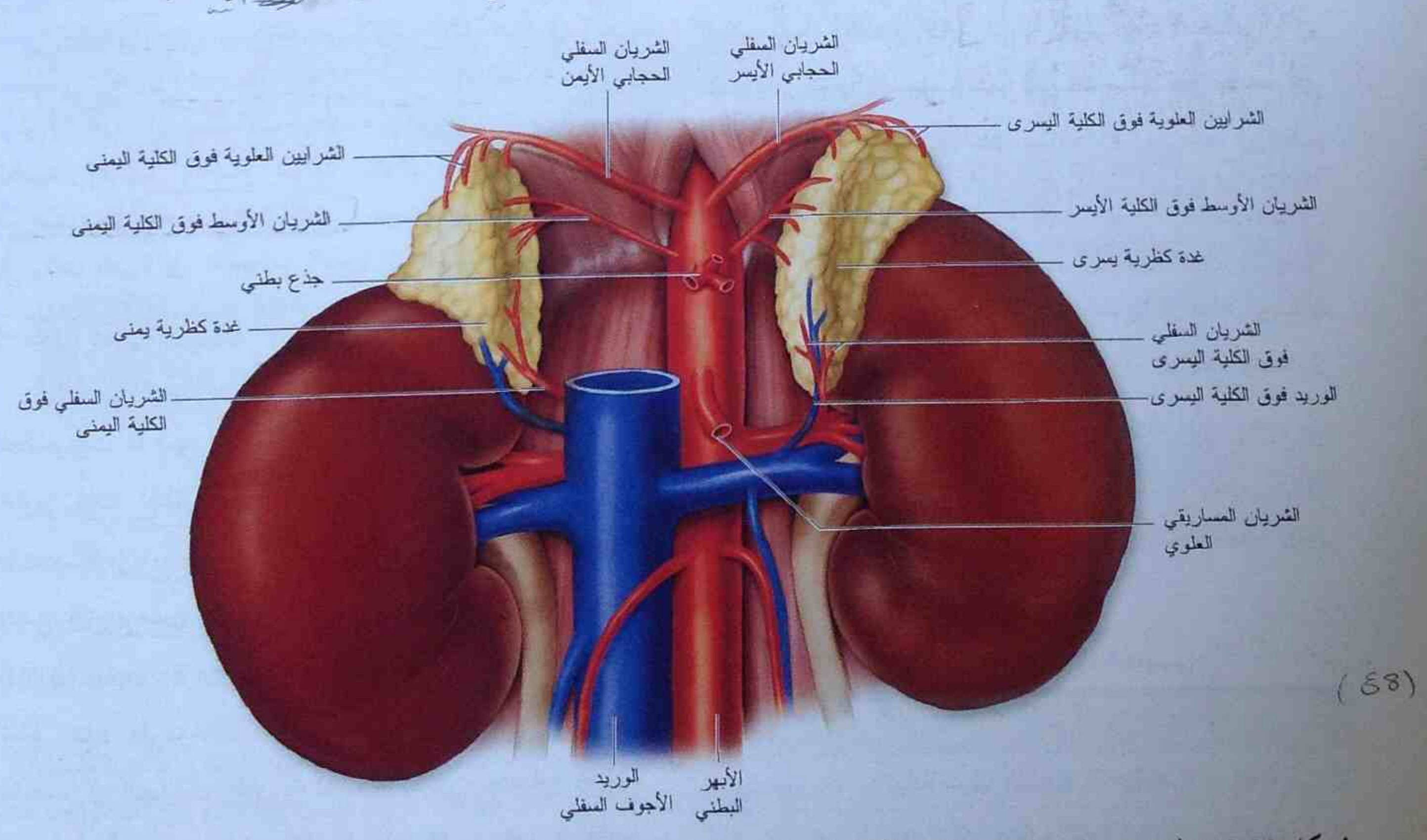
تدعى أيضاً بالغدد فوق الكلية Suprarenal gland، زوجان من الأعضاء فوق القطب العلوي للكليتين مغموسة بالنسيج الدهنـــي المحيط بالكلية (الشكل 20-1 و20-12)؛ وهي عبارة عن بنـــى مسطحة لها شكل نصف هلالي بطول 4-6 سم وعرض 1-2سم وسماكة 4-6 سم في الإنسان ويزن كلاهما 8غ إلا أن وزنهما وحجمها يختلفان حسب العمر والحالة الفيزيولوجية للشخص. تغطى كل غدة كظر من الخارج بمحفظة من نسيج ضام كثيف ترسل حواجز رقيقة إلى داخل الغدة كترابيق. يتكون النسيج الداعم غدة الكظر بشكل أساسي من شبكة من ألياف شبكية لتدعم الخلايا المفرزة. تتكون الغدة من طبقتين مركزيتين: طبقة صفراء محيطية تدعى قشرة الكظر Adrenal cortex وطبقة مركزية لها لون بنـــي محمر تدعى لب الكظر Adrenal medulla.

تعد القشرة واللب كعضوين لكون منشئهما ووظيفتهما وصفاتهما الشكلية مختلفة، يتحدان في أثناء التطور الجنينـــي في غدة واحدة. تنشأ القشرة واللب من طبقات جنينية منتشة مختلفة، فالقشرة من الأدم الأوسط وأما خلايا اللب فمن العرف العصبـــي الذي تنشأ منه أيضاً العقد العصبية الودية.

تشبه البنية النسيجية للغدة الكظرية البنية النسيجية النموذجية للغدد الصماء كون خلايا القشرة واللب توجد على شكل حبال بينها شعيرات دموية.

التروية الدموية Blood Supply

إن الغدد الكظرية مزودة بالعديد من الشرايين التـــي تدخل من نقاط مختلفة حول محيطها (الشكل 20-12). تشكل تفرعات هذه الشرايين ثلاث مجموعات: **شرينات محفظية** Capsular arterioles غذي المحفظة، **وشرينات قشرية** Cortical arterioles تشكل شعيرات وجيبانات تغذي خلايا قشرة الكظر وفي النهاية تتحد مع شعيرات لبية **وشرينات لبية** Medullary arterioles تعبر من خلال القشرة وتشكل شبكة شعيرات كثيفة في اللب.



الشكل 20-12: التوضع والمدد الدموي للغدد الكظرية. يتوضع زوجان من الغدد الكظرية في القطب العلوي لكل كلية وتتكون كل منها من قشرة خارجية تنتج العديد من الهرمونات الستيروئيدية ولب داخلي ينتج الأدرينالين والنور أدرينالين. يظهر هذا المنظر الأمامي علاقة الغدد الكظرية مع الكليتين والجملة الوعائية المغذية للغدة الكظرية.

لذا تحصل خلايا اللب على تغذيتها من الدم الشرياني من الشرايين اللبية ومن الدم الوريدي القادم من شعيرات القشرة. تبطن الشعيرات الدموية والجيبانات بخلايا بطانية مثقبة رقيقة جداً. تشكل شعيرات اللب والقشرة **أوردة لبية** Medullary veins مركزية تتحد لتشكل **الوريدي الكظري** أو **الوريد فوق الكلوي** Adrenal or suprarenal vein (12-20).

قشرة الكظر Adrenel Cortex

تمتلك خلايا قشرة الكظر صفات الخلايا المفرزة للستيروئيدات. تحتوي هذه الخلايا على نوى مركزية وهيولى حمضية غنية عموماً بالقطيرات الشحمية كما في الشكل (20-13). تُظهر البنية الدقيقة لهيولى هذه الخلايا كثافة شديدة في الشبكة الملساء النبيبية والمتصلة فيما بينها، وتحتوي على الأنزيمات الضرورية لتصنيع الكوليسترول وتحويل طليعة الهرمون الستيروئيدي البريغنينولون Pregnenolone إلى هرمونات ستيروئيدية نوعية فعالة. تبدو المتقدرات كروية ذات أعراف نبيبية أكثر من كونها رفوفاً من الأعراف (الشكل 20-13). إضافة لكون المتقدرات مصدر إنتاج الطاقة إلا أنها مزودة بأنزيمات لتحويل الكوليسترول إلى البريغنينولون وبعض مراحل عملية تصنيع الهرمونات الستيروئيدية. الاختلافات الوظيفية التفريقية للخلايا المفرزة للستيروئيدات ناتجة عن التعاون الوثيق بين المتقدرات والشبكة الملساء.

لا تختزن الهرمونات المفرزة التي تنتجها في حبيبات. كالجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي، تنتشر الستيروئيدات المنحلة بالشحوم بحرية من خلال الغشاء البلازمي ولا تحتاج للإخراج الخلوي لتحرر من الخلايا.

تحتوي قشرة الكظر على ثلاث مناطق مركزية تتوضع فيها حبال الخلايا الظهارية بشكل مختلف بعض الشيء متخصصة بإنتاج أصناف مختلفة من أنواع الهرمونات الستيروئيدية (الشكل 20-14).

- **المنطقة الكبيبية** Zona glomerulosa توجد تحت المحفظة مباشرة وتحتوي على خلايا أسطوانية أو هرمية الشكل تنتظم في حبال دائرية أو قوسية متراصة محاطة بشعيرات دموية وتشكل 15% من القشرة (الشكل 20-14). يطلق على الستيروئيدات المفرزة من هذه الخلايا ستيروئيدات قشرية معدنية Mineralcorticoids لكونها تؤثر على الخلايا الظهارية لإدخال Na^+ وK^+ والماء. يعد الألدستيرون Aldosterone المنتج الرئيس والمنظم لتوازن الأملاح الذي يحفز على إعادة الامتصاص في النبيبات القاصية في الكلية (الفصل 19). يُفرز الألدستيرون بشكل أساسي تحت تأثير الأنجيوتنسين II وارتفاع تركيز البوتاسيوم وبشكل أضعف تحت تأثير الهرمون الموجه للقشرة.



الشكل 20-13: البنية الدقيقة للخلايا الغدية القشرية. صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخليتين متجاورتين مفرزة للستيروئيدات من المنطقة الحزمية تظهر الصفات النموذجية للخلايا المفرزة للستيروئيدات. لاحظ وجود قطيرات شحمية (L) محتوية على أسترات الكوليسترول ومتقدرات (M) لها أعراف حويصلية ونبيبيه، وشبكة ملساء غزيرة (SER) وجسيمات بلعمية ذاتية (A) التي تعمل على إزالة المتقدرات والشبكة الملساء بين فترات النشاط التصنيعي للستيروئيدات. يشاهد أيضاً نوى فيها كروماتين حقيقي (N) وجهاز غولجي (G) وشبكة خشنة وجسيمات حالة. تكبير 25,700.

- **المنطقة الحزمية** Zona fasciculate تشغل المنطقة الوسطى في الغدة وتشكل 65-80% من القشرة. تتكون من حبال طويلة من خلايا مضلعة كبيرة بسماكة خلية أو خليتين. يوجد بين الحبال الخلوية شعيرات جيبانية مثقبة (الشكل 20-15). تحتوي هيولى الخلايا على قطيرات شحمية بكثافة، ونظراً لانحلال قطيرات الشحم في أثناء التحضير

النسيجي الروتيني تبدو الخلايا فجوية أو ذات بنية إسفنجية. تُفرز خلايا هذه المنطقة الحزمية ستيروئيدات قشرية سكرية Glucocorticoids وخاصة الكورتيزول Cortisol الذي يؤثر على استقلاب السكريات لتحفيز إنتاج الغلوكوز من الأحماض الأمينية أو الأحماض الدهنية (عملية استحداث السكر) في العديد من الخلايا وتحويل الغلوكوز إلى غليكوجين في الكبد. يعمل الكورتيزول على تخزين الشحم في النسيج الدهني تحت الجلد وتفكيك البروتينات في العضلات ويقوم الكورتيزول بتثبيط العديد من مظاهر الاستجابة المناعية بما فيها تحرير السيتوكينات وتكون اللمفاويات، وتأثيرات أخرى في أنسجة أخرى. يشرف على إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية في المنطقة الحزمية الهرمون الموجه للقشرة ACTH من النخامى الغدية والتأثير الراجع السلبي في تركيز الستيروئيدات القشرية السكرية في مجرى الدم على الغدة النخامية وتحت الوطاء. تفرز خلايا المنطقة الحزمية كميات قليلة من الأندروجينات.

- **المنطقة الشبكية** Zona reticularis تشغل المنطقة الداخلية التي على تماس مع لب الكظر وتشكل 10% من القشرة. تتكون من خلايا صغيرة تتوضع في حبال غير منتظمة محبوكة بشعيرات دموية واسعة (الشكل 20-15).

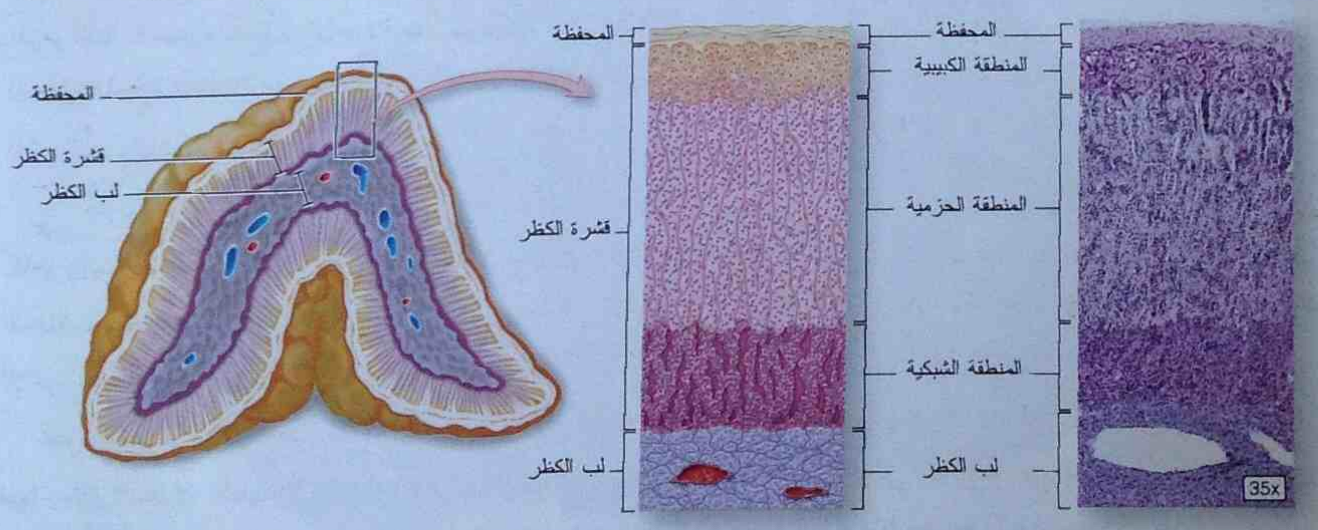
تتلون هذه الخلايا بشدة أكثر من خلايا المناطق الأخرى لكونها تحتوي القليل من القطيرات الشحمية والكثير من صباغ الليبوفوشين. تفرز خلايا المنطقة الشبكية الكورتيزول وبشكل أساسي هرمون (ديهيدرو إيبي آندرُوستيرُون (DHEA) Dehydroepiandrosterone والذي يتحول إلى التستوستيرون في العديد من الأنسجة الأخرى. الهرمون الموجه للقشرة والتنظيم الراجع في النخامى والوطاء يحفز هذا الخلايا على الإفراز.

التطبيق الطبي

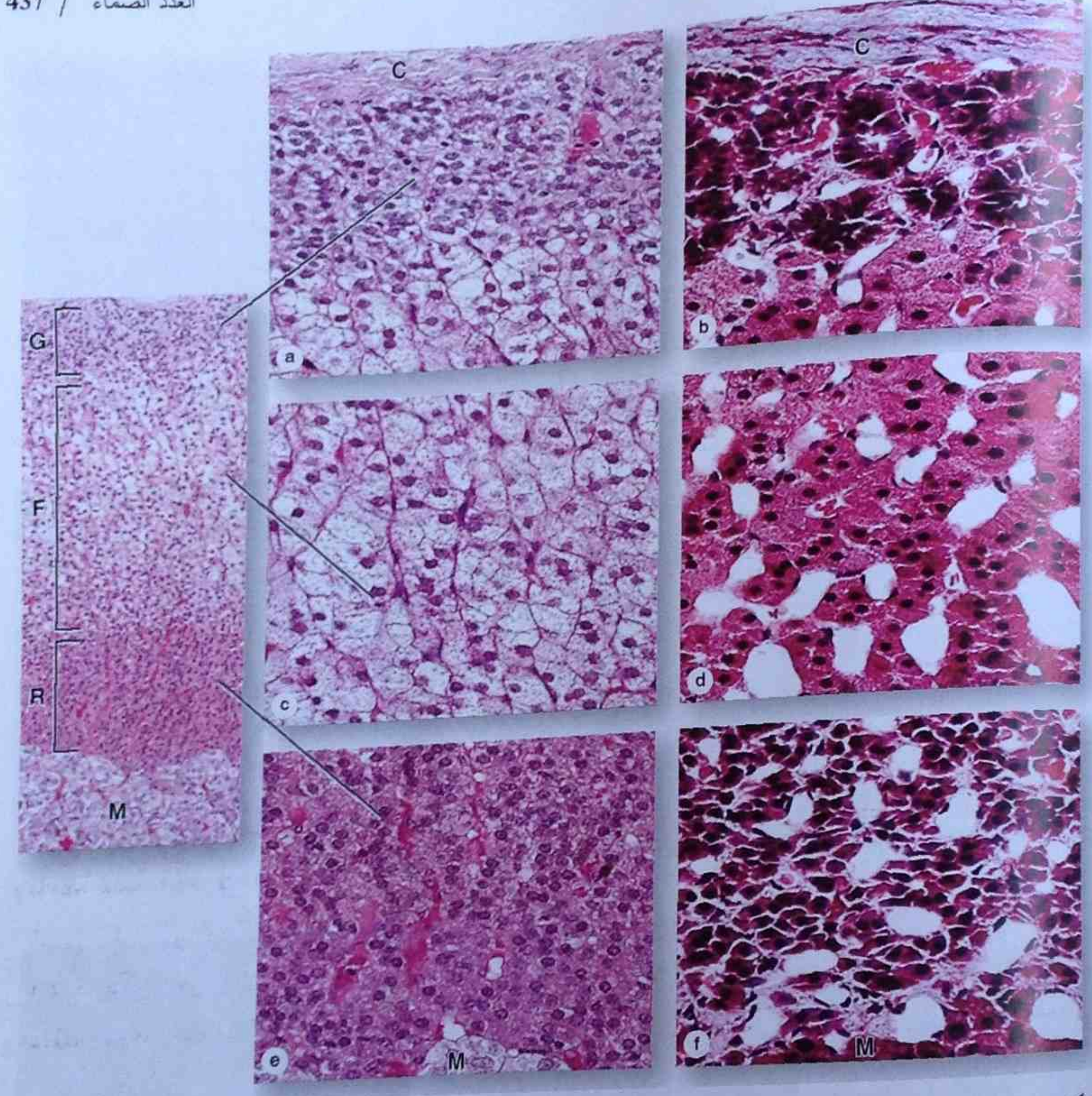
نظراً للتأثير الراجع في قشرة الكظر يجب على المرضى الذين يتناولون الكورتيزونات لفترة طويلة ألا يتوقفوا عن تناولها بشكل مفاجئ لأن إفراز الهرمون الموجه للقشرة في هؤلاء المرضى يتوقف. نتيجة ذلك تصبح قشرة الكظر غير قادرة على إنتاج أو إفراز الكورتيزونات مما يؤدي إلى انخفاض شديد في تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم في الجسم.

قشرة الكظر الجنينية Fetal Adrenal Cortex

إن غدة الكظر عند الولادة في الإنسان (ليس في معظم الثدييات الأخرى) أكبر نسبياً مما هو عليه الحال في البالغين وتفرز حتى 200 ملغ من الستيروئيدات القشرية في اليوم، أكثر بمرتين مما عليه الحال في البالغين. يوجد في هذا العمر



الشكل 20-14: الغدة الكظرية. يوجد داخل محفظة كل غدة كظرية قشرة تنشأ من خلايا الأدم المتوسط جنينياً تحيط بشكل كامل بلب الكظر الذي ينشأ من خلايا العرف العصبي. كلا المنطقتين ذات تروية دموية غزيرة مع شعيرات دموية جيبانية مثقبة. تنتظم خلايا قشرة الكظر في ثلاث طبقات المنطقة الكبيبية قرب المحفظة والمنطقة الحزمية (أسمك طبقة) والمنطقة الشبكية.



الشكل 20-15: قشرة الكظر. يختلف انتظام الخلايا المفرزة للستيروئيدات في قشرة الكظر، وتشكل ثلاث طبقات مركزية التوضع مميزة تحيط باللب (M). يبين الشكل مقاطع من غدتين كظريتين إحداهما ملونة بالـ H&E (الأيسر) والأخرى ملونة بثلاثي كروم لمالوري حيث تبدو الألياف الكولاجنية مبعثرة وزرقاء اللون (الأيسر). (a, b) يوجد تحت المحفظة مباشرة طبقة كبيبية مكونة من عناقيد دائرية الشكل من خلايا أسطوانية تفرز بشكل أساسي الهرمون القشري المعدنـي الألدوستيرون. (d, c) تتكون الطبقة السميكة الوسطى، المنطقة الحزمية، من حبال طويلة لخلايا شبه إسفنجية تفرز بشكل أساسي الهرمونات القشرية السكرية كالكورتيزول (e, f) تنتظم خلايا الطبقة الداخلية الصغيرة ذات التلون الأوضح في شبكة مغلقة، تفرز بشكل أساسي هرمونات جنسية. يرافق جميع الخلايا في جميع الطبقات شبكة غزيرة من الشعيرات الجيبانية. الشكل الأيسر ملون بالـ H&E تكبير 20، a وc وe تكبير 200 صبغة H&E أما b وd وf تكبير 200، صبغة ثلاثي كروم لمالوري.

طبقة تعرف باسم الطبقة القشرية الجنينية أو الطبقة **القشرية الشرطية** Provisional cortex تشكل 80% من حجم الغدة تتوضع بين قشرة دائمة رقيقة وبين لب في مرحلة التطور. إن القشرة الجنينية سميكة تحتوي بشكل أساسي على حبال كبيرة من خلايا مفرزة للستيروئيدات تحت سيطرة الغدة النخامية الجنينية. الوظيفة الأساسية للخلايا هو إفراز تفرز بشكل رئيس دِيهيدرو إيبـي آندرُوستيرُون المكبرت (DHEA) الذي يتحول في المشيمة إلى إستروجين فعال (وأندروجين) والذي يدخل معظمه إلى الـدوران الأمومي. تشكل قشرة الكظر الجنينية جزءاً هاماً من الوحدة الجنينية المشيمية التـي تؤثر على كلا الجهازين الصماويين في الأم والجنين في أثناء الحمل، وما زالت أهميتها

الوظيفية غير واضحة. تضمر بعد الولادة طبقة القشرة الجنينية بينما تنمو طبقة القشرة الدائمة وتتمايز إلى ثلاث طبقات (مناطق) تم شرحها سابقاً.

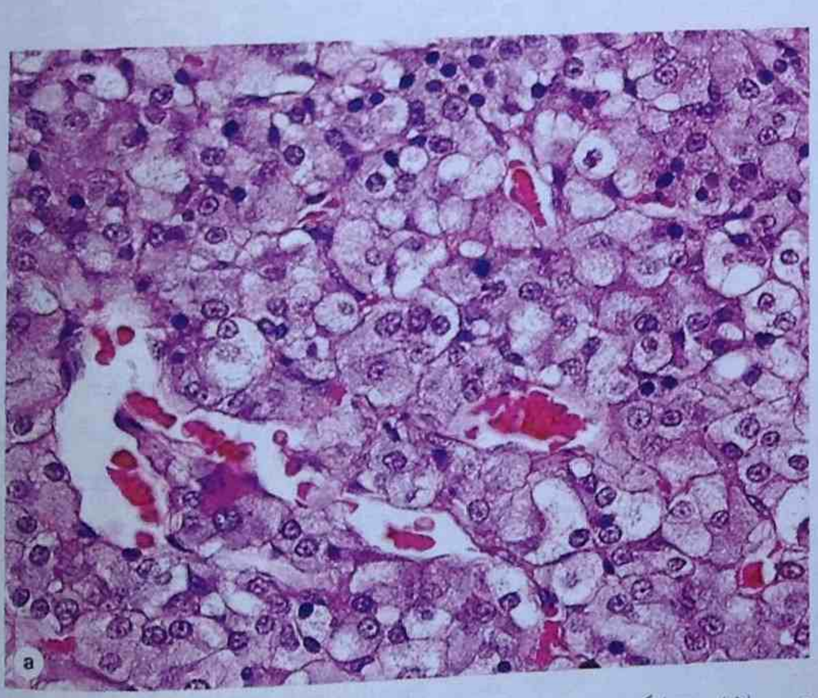
لب الكظر Adrenal Medulla

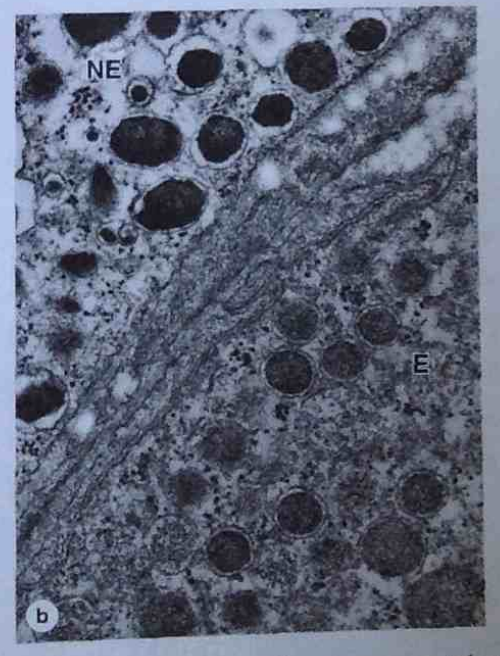
يتألف لب الكظر من خلايا متعددة السطوح كبيرة شاحبة اللون تنتظم على شكل حبال أو تجمعات مدعومة بشبكة من ألياف شبكية (الشكل 20-16). توجد شعيرات دموية جيبانية غزيرة بين الحبال الخلوية المتجاورة، كما يوجد في اللب قليل من خلايا عقدية نظيرة الودية. يطلق على خلايا متن اللب **خلايا محبة للكروم** Chromaffin cells تنشأ من خلايا العرف العصبـي كعصبونات ما بعد العقدية في العقدة العصبية الودية ونظيرة الودية. تعد الخلايا المحبة للكروم عصبونات ما بعد العقدية ودية متحورة تخلو من المحاوير والتغصنات ومتخصصة كالخلايا المفرزة بخلاف خلايا القشرة.

تحتوي الخلايا المحبة للكروم على الكثير من الحبيبات الإفرازية الكثيفة بقطر 150-350 نانوميتر لتخزين وإفراز الهرمونات. تحتوي هذه الحبيبات الإفرازية على أحد أو أكثر من الكاتيكولامينات **كالأدرينالين** Epinephrine **والنورأدرينالين** Norepinephrine. تبدو الخلايا المفرزة للأدرينالين بالمجهر الإلكتروني أصغر وتحتوي على حبيبات إفرازية أقل كثافة من الخلايا المفرزة للنورأدرينالين. ترتبط شوارد الكالسيوم وATP والكاتيكولامينات في حبيبة تخزينية معقدة ببروتينات ذو وزن جزيئي 49 كليودالتون تدعى **كروموغرانينات** Chromogranins.

توجد أيضاً خلايا مفرزة للنورأدرينالين في عقد جانبية Paraganglia (تجمعات لخلايا مفرزة للكاتيكولامينات مجاورة للعقد العصبية الذاتية) وفي العديد من الأحشاء. يحدث تحول النورأدرينالين إلى أدرينالين في الخلايا المحبة للكروم في لب الكظر. يشكل الأدرينالين نحو 80% من الكاتيكولامينات المفرزة من لب الكظر.

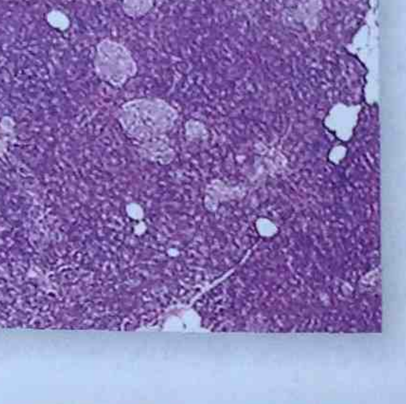
تُعصب الخلايا المحبة للكروم بنهايات عصبية كولينية من العصبونات ما قبل العقدة الودية والتـي يتم من خلال دفعاتها العصبية تحفيز إفراز الهرمون بالإخراج الخلوي.



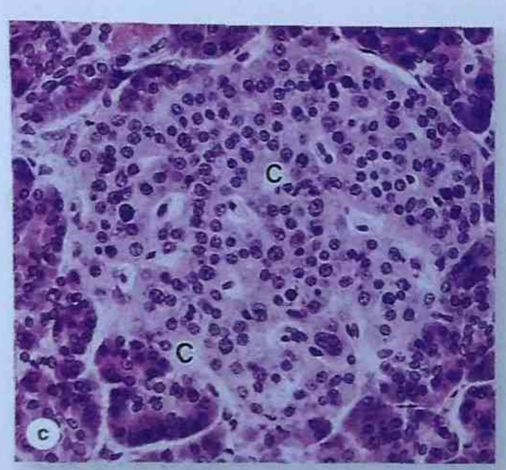


الشكل 20-16: لب الكظر. الخلايا مفرزة للهرمونات هي خلايا محبة للكروم مشابهه للعصبونات الودية. **(a)** صورة مجهرية تظهر خلايا كبيرة شاحبة تنتظم في حبال وتنتشر بينها شعيرات دموية واسعة. توجد في معظم الخلايا المحبة للكروم حبيبات هيولية شاحبة اللون. تكبير 200، صبغة H&E. **(b)** صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ تظهر حبيبات مفرزة للنورأدرينالين (NE)، أكثر كثافة من الحبيبات المفرزة للأدرينالين (E) بسبب بروتينات الكروموغرانين التـي تربط الكاتيكولامينات في الحبيبات. معظم الهرمونات المفرزة هي الأدرينالين الذي يصنع في لب الكظر فقط. تكبير 33,000.

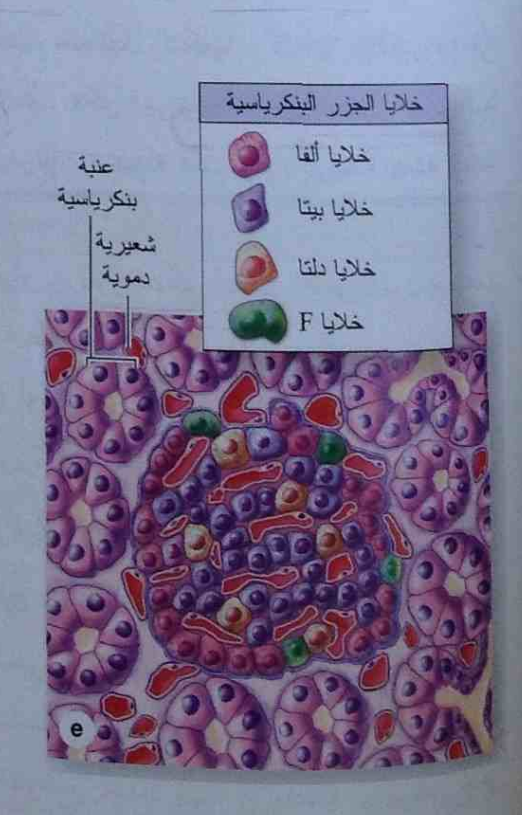








الشكل 20-17: الجزر البنكرياسية. تجمع من كتل من خلايا صماوية شاحبة مغموسة في نسيج عنبـــي ذي إفراز إخراجي. (**a**) صورة بتكبير منخفض في المنطقة الذيلية للبنكرياس تبين العديد من جزر شاحبة أكثر من النسيج المحيط بها. تمثل البقع البيضاء خلايا دهنية في الحواجز البنكرياسية الرقيقة تشبه النسيج الشحمي خارج الغدة. تكبير 12.5، صبغة (H&E). (**b**) صورة مجهرية بتكبير أقوى لجزيرة بنكرياسية كبيرة تظهر جملة شعيرات وعائية. تدخل إلى كل جزيرة العديد من الشرينات التـــي تتفرع إلى شعيرات مثقبة (C) بين خلايا الجزيرة المحيطية و بعدها تعود لمركز الجزيرة قبل أن تغادر كشعيرات صادرة تحمل الدم إلى العنبات المحيطة بالجزيرة. يسمح هذا النظام الوعائي الموضعي لهرمونات الجزيرة النوعية بالتحكم بإفراز خلايا الجزر الأخرى والعنبات المجاورة. تكبير 40، صبغة (H&E). (**c**) تبدو جميع خلايا الجزيرة بصبغة H&E متشابهة على الرغم من وجود اختلافات خفيفة في حجم الخلية وتلونها القعدي، كما توجد شعيرات دموية (C) واضحة أيضاً. تكبير 55، صبغة H&E. (**d**) جزيرة محضرة بصبغة الألهيدوفوسين المعدلة تبين حبيبات في خلايا ألفا المحيطية ذات لون أرجوانـــي بنـــي داكن وحبيبات في خلايا بيتا المركزية ذات لون بنـــي برتقالي. توجد ألياف النسيج الضام الشبكي في محفظة الجزيرة وعلى طول الشعيرات الملونة بالأخضر. تسمح المناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أضداد مضادة للهرمونات الببتيدات المتعددة المفرزة من الجزر بتحديد أنواع الخلايا في الجزيرة بدقة. تكبير 300، صبغة الألدهيد فوشين المعدلة والأخضر اللماع. (**e**) رسم تخطيطي يظهر الأنواع الأربعة الرئيسة المفرزة للهرمونات والخلايا المفرزة لها. خلايا ألفا مفرزة للغلوكاغون وخلايا بيتا للأنسولين وخلايا دلتا للسوماتوستاتين وخلايا F (PP) للببتيدات متعددة بنكرياسية.



تتحرر كميات كبيرة من النورأدرينالين والأدرينالين إلى الدم في الحالات العاطفية الشديدة كالفزع وتؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية وزيادة ضغط الدم وتغيرات في ضربات القلب وتأثيرات استقلابية أخرى كارتفاع سكر الدم. تسهل هذه التغيرات العديد من التفاعلات الدفاعية استجابة لمسبب الإجهاد (كالاستجابة للقتال أو الطيران). يستمر لب الكظر خلال النشاط الطبيعي بإفراز كميات قليلة من هذه الهرمونات.

التطبيق الطبي

إحدى اضطرابات لب الكظر هو ورم القواتم Pheochromocytoma ، أي ورم خلاياه، مسبباً فرط سكر الدم وارتفاع مؤقت للضغط الدم.

*تصنف اضطرابات القشرة الكظرية إلى فرط وظيفي Hyperfunctional أو نقص وظيفي Hypofunctional. ينتج عن أورام قشرة الكظر فرط في إفراز الستيروئيدات القشرية السكرية في **متلازمة كوشنغ** Cushing syndrome أو الألدسيترون في **متلازمة كون** Conn syndrome. إن متلازمة كوشنغ وهي الغالبة (90%) وناجمة عن ورم غدي في النخامية يسبب فرطاً في إفراز الهرمون الموجه للقشرة، ونادراً ما تكون ناتجة عن فرط تنسج أو ورم كظري. إن فرط إفراز الأندروجينات الكظرية في الرجال ذو تأثير ضئيل ، ولكنه يؤدي إلى نضج مبكر في الأطفال وشعرانية (نمو شاذ للشعر) واسترجال في الفتيات في مرحلة ما قبل النضوج. ينجم عن عوز الستيروئيدات القشرية السكرية (**مرض أديسون** Addison disease) تلف في خلايا قشرة الكظر في بعض الحالات المرضية. تشير الأعراض والعلامات السريرية إلى فشل في إفراز كلا الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية في قشرة الكظر.*

نادراً ما توجد أورام سرطانية في قشرة الكظر ولكن معظمها خبيثة جداً، نحو 90% من هذه الأورام تنتج ستيروئيدات ذات صلة بالغدد الصماء.

الجزر البنكرياسية Pancreatic Islets

جزر لانغرهانس Islets of Langerhans هي كتل من نسيج صماوي بشكل كروي أو بيضاوي منغمسة في نسيج عنبي خارجي الإفراز (الشكل 20-17). يبلغ قطر معظم جزر لانغرهانس 100-200 ميكرون تحتوي على عدة مئات من الخلايا ولكن بعضها أصغر ويحوي القليل من الخلايا. يوجد أكثر من مليون جزيرة في بنكرياس الإنسان وتشكل 1-2% من حجم البنكرياس. تحيط محفظة رقيقة جداً من ألياف شبكية بكل جزيرة تفصلها عن النسيج العنبي المجاور. تنشأ الجزر البنكرياسية من نفس المنشأ الجنيني للنسيج العنبي: تنمو كتل من الخلايا الظهارية خارج بطانة الأمعاء (الأديم الباطن) بالقرب من القناة الصفراوية العامة.

تتألف كل جزيرة من خلايا متعددة السطوح أو دائرية أصغر، وباهتة مقارنة مع خلايا النسيج العنبي وتنتظم على شكل حبال خلوية مفصولة عن بعضها بشبكة غزيرة من شعيرات دموية مثقبة (الشكل 20-17). توجد ألياف عصبية ذاتية على تماس مع بعض الخلايا الصماوية والأوعية الدموية.

تسمح الصبغات الروتينية أو صبغات الكروم الثلاثية بتميز معظم خلايا الجزر المحبة للملونات القاعدية والمحبة للملونات الحمضية (الشكل 20-17). يُظهر فحص البنية الدقيقة صفات خلايا مفرزة لببتيدات متعددة فيها حبيبات إفرازية يختلف حجمها وشكلها وكثافتها الإلكترونية من خلية إلى أخرى. يمكن تمييز ودراسة خلايا الجزر البنكرياسية المفرزة للهرمونات بسهولة أكثر وهي الرئيسة بتقنية المناعة الكيميائية النسيجية:

- **خلايا** α **أو A** تفرز بشكل أساسي الغلوكاغون وتتوضع عادة في محيط الجزيرة.
- **خلايا** β **أو B** تفرز الأنسولين وتتوضع عادة في مركز محيط الجزيرة ومن أكثر الأنواع عدداً .
- **خلايا** δ **أو D** تفرز سوماتوستاتين ومبعثرة وقليلة العدد.

الأنسولين مركب بروتيني ثنائي غير متجانس يختلف عن هرموني السوماتوستاتين والغلوكاغون كونه أصغر ويتضمن سلسلة واحدة من متعددة ببتيد. يوجد نوع رابع من الخلايا تتوضع بأعداد قليلة في مقدمة البنكرياس تدعى **خلايا** F **أو خلايا** PP تفرز **ببتيدات بنكرياسية**. يلخص (الجدول 20-4) أنواع الهرمونات الأربعة المفرزة ونسبتها

والوظائف الرئيسة لهذه الهرمونات. تحتوي الجزر البنكرياسية على القليل من الخلايا المعوية الصماوية المحبة للكروم تفرز هرمونات ببتيدية أخرى مشابهة للهرمونات المفرزة من الخلايا الصماوية المعوية وذات تأثيرات مختلفة على جهاز الهضم وغالباً ما تكون مبعثرة في القنوات والعنبات البنكرياسية.

يتم تنظيم نشاط خلايا ألفا وبيتا بشكل أساسي من خلال مستويات سكر الدم المنخفضة أو المرتفعة عن المستوى الطبيعي 70 ملغ/dL. يحفز ارتفاع سكر الدم خلايا β على إفراز الأنسولين ويثبط خلايا α من تحرير الغلوكاغون ويؤدي انخفاض سكر الدم إلى تنبيه خلايا α على إفراز الغلوكاغون. يساهم التأثير المعاكس لهذين الهرمونين (الجدول 20-4) في التحكم بتركيز السكر في الدم، وهو عامل مهم للمحافظة على توازن الجسم. يؤثر هرمون السوماتوستاتين بطريقة نظيرة صماوية في إفراز هرمونـــي الأنسولين والغلوكاغون ضمن الجزر البنكرياسية وأيضاً في نشاط الخلايا المجاورة العنبية.

توجد نهايات عصبية ودية ونظير ودية بالقرب من 10% من خلايا β و α و δ وتعمل كجزء من الجهاز المنظم لإفراز الأنسولين والغلوكاغون. تلعب الارتباطات الفضوية دوراً في نقل المنبه العصبـــي لخلايا أخرى. تحفز الألياف العصبية الودية زيادة تحرر الغلوكاغون وتثبيط إفراز الأنسولين بينما تعمل تنبيهات الألياف العصبية نظيرة الودية في زيادة إفراز الأنسولين والغلوكاغون.

التطبيق الطبي

ينتج مرض السكري نمط I (Diabetes type I) أو المعتمد على الأنسولين أو مرض السكري اليفعي عن تلف جزئي أو كامل (مناعي ذاتي) لخلايا بيتا وبالتالي عوز الأنسولين. بينما يحدث مرض السكري نمط II أو المستقل عن الأنسولين (Diabetes type II) في مراحل متقدمة من العمر، وغالباً ما يترافق مع (السمنة) وهو ناجم عن فشل استجابة الخلايا للأنسولين.

بعض أورام خلايا جزر لانغرهانس قد تنتج الأنسولين والغلوكاغون والسوماتوستاتين والببتيدات المتعددة البنكرياسية. تفرز بعض الأورام أحياناً هرمونين أو أكثر من هذه الهرمونات تلقائياً مؤدية إلى أعراض سريرية معقدة.

الجهاز العصبي الصماوي المنتشر
Diffuse Neuroendocrine System

تشبه الخلايا المحبة للكروم المبعثرة في الجزر والقنوات الصغيرة للبنكرياس نظيرتها في الجهاز الهضمي (الفصل 15). تشكل هذه الخلايا المنتشرة وخلايا مشابهة لها في مخاطية

الجدول 20-4: الخلايا والأساسية والهرمونات في الجزر البنكرياسية

نوع الخلية	النسبة	الهرمون المفرز	بنية وحجم الهرمون	الوظيفة الهرمونية
α	~20%	غلوكاغون	ببتيد متعدد 3500 دالتون (Da)	يؤثر على العديد من الأنسجة لتحرير الطاقة المختزنة في الدهون والغليكوجين عن طريق تحلل السكر والدهون وبالتالي زيادة محتوى الدم من السكر.
β	~70%	أنسولين	مركب ثنائي يتكون من سلسلتـــي α و β بينها جسور كبريتية S-S، 5700-6000 Da	يؤثر على العديد من الأنسجة لتخزين السكر في الخلايا كما يساهم في خفض نسبة السكر في الدم
δ أو D	5-10%	سوماتوستاتين	ببتيد متعدد 1650 Da	يثبط تحرير الهرمونات من خلايا جزر لانغرهانس بتأثير نظير صماوي موضعي. يثبط إفراز هرمون النمو والهرمون الموجه للدرق في النخامى الغدية وإفراز حمض كلور الماء من الخلايا الهامشية للمعدة
F أو PP	نادرة	ببتيدات بنكرياسية متعددة	ببتيد متعدد 4200 Da	تحفيز نشاط الخلايا الرئيسة في المعدة وتثبيط إفراز الصفراء والأنزيمات البنكرياسية والبيكربونات وحركة الأمعاء.

القناة التنفسية **الجهاز العصبـــي الصماوي المنتشر** (DNES). كالجزر البنكرياسية تُشتق هذه الخلايا من خلايا الأديم الباطن للمعي الجنينـــي. تعد مثل هذه الخلايا الإفرازية صماوية عصبية نظراً لكونها تفرز العديد من الببتيدات المتعددة وجزيئات مماثلة للنواقل العصبية كالسيروتينين (5-هيدروكسي تربتامين) الذي يفرز من الخلايا العصبية الإفرازية في الجهاز العصبـــي. يطلق على خلايا DNES **خلايا صماوية معوية معدية بنكرياسية** Gastroentero-pancreatic Endocrine Cells (GEP). تم تلخيص العديد من هذه الخلايا وهرموناتها ووظائفها الرئيسة في الجدول (15-1). معظم هذه الهرمونات هي ببتيدات متعددة تعمل بطريقة نظيرة صماوية تؤثر بشكل رئيس على نشاطات الخلايا التقلصية والإفرازية المجاورة (ذات الإفراز الداخلي والخارجي). يمكنك مشاهدة الخلايا الصماوية المعوية المعدية البنكرياسية أو الخلايا الصماوية المعوية للمعدة والأمعاء الدقيقة في الأشكال 15-24 و15-28 و15-31.

تتلون العديد من خلايا الجهاز العصبـــي الصماوي المنتشر بمحاليل أملاح الكروم، لذا تدعى لهذا السبب بـــ **الخلايا المعوية المحبة للكروم** Enterochromaffin cells، كما تدعى أحياناً الخلايا التـــي تتلون بنترات الفضة بـــ **الخلايا المحبة للفضة** Argentaffin cells. تُظهر خلايا الجهاز العصبـــي الصماوي المنتشر المفرزة للسيروتينين أو بعض المشتقات الأمينية القدرة على امتصاص ونزع الكاربوكسيل من طلائع الأمينات وغالباً ما تدعى **خلايا آبودِيَّة** APUD. (خلايا قابطة ونازعة لكربوكسيل الطلائع الأمينية) وتشير الأحرف الأولى إلى امتصاص ونزع الكاربوكسيل من طلائع الأمينات Amine Precursor Uptake and Decarboxylation ما تزال مثل هذه الأسماء مستخدمة بشكل واسع ولكن تم استبدالها بأحرف مختصرة كتلك المستخدمة في خلايا الجزر البنكرياسية (الجدول 15-1). تلعب خلايا الجهاز العصبـــي الصماوي المنتشر دوراً مهماً في تنظيم حركة وإفرازات جميع أنواع الخلايا في الجهاز الهضمي.

الغُدَّةُ الدَّرَقيَّة Thyroid Gland

تتوضع الغدة الدرقية في الجزء العنقي الأمامي للحنجرة ومكونة من فصين يتحدان بالبرزخ (الشكل 20-18). تنشأ في أثناء التطور الجنينـــي المبكر من الأديم الداخلي للمعي الأمامي بالقرب من قاعدة اللسان. تتمثل وظيفتها الدرقية في تصنيع هرمونات الدرق: **الثيروكسين** Thyroxine (رباعي يودوثيرونين أو T_4) **وثلاثي يودو ثيرونين** Tri-iodo-thyronine (T_3) الذي يساهم في النمو وتمايز الخلايا وتنظيم استهلاك الأوكسجين ومعدل الاستقلاب الأساسي في خلايا الجسم. تؤثر الهرمونات الدرقية على استقلاب البروتينات والشحوم والسكريات.

يتكون متن الدرقية من ملايين البنـــى الدائرية الظهارية تدعى **جريبات الدرق** Thyroid follicles. يتكون كل جريب من ظهارة بسيطة ولمعة مركزية مملوءة بمادة جلاتينية (هلامية) تدعى **الغراء** Colloid (الشكل 20-19). تعد الغدة الدرقية الغدة الصماوية الوحيدة التـــي تختزن إنتاجها الإفرازي بكميات كبيرة ويتم تراكم المفرزات خارج الخلايا في غراء الجريبات. عند الإنسان يوجد في حويصلات الدرق كمية كافية من الهرمونات لتزويد الجسم بالهرمونات لمدة ثلاثة أشهر. يحتوي الغراء الدرقي على بروتين سكري كبير بوزن جزئي (660 كيلو/دالتون) يدعى **ثيروغلوبولين** Thyroglobulin الذي يعد طليعة هرمونات الدرق الفعالة.

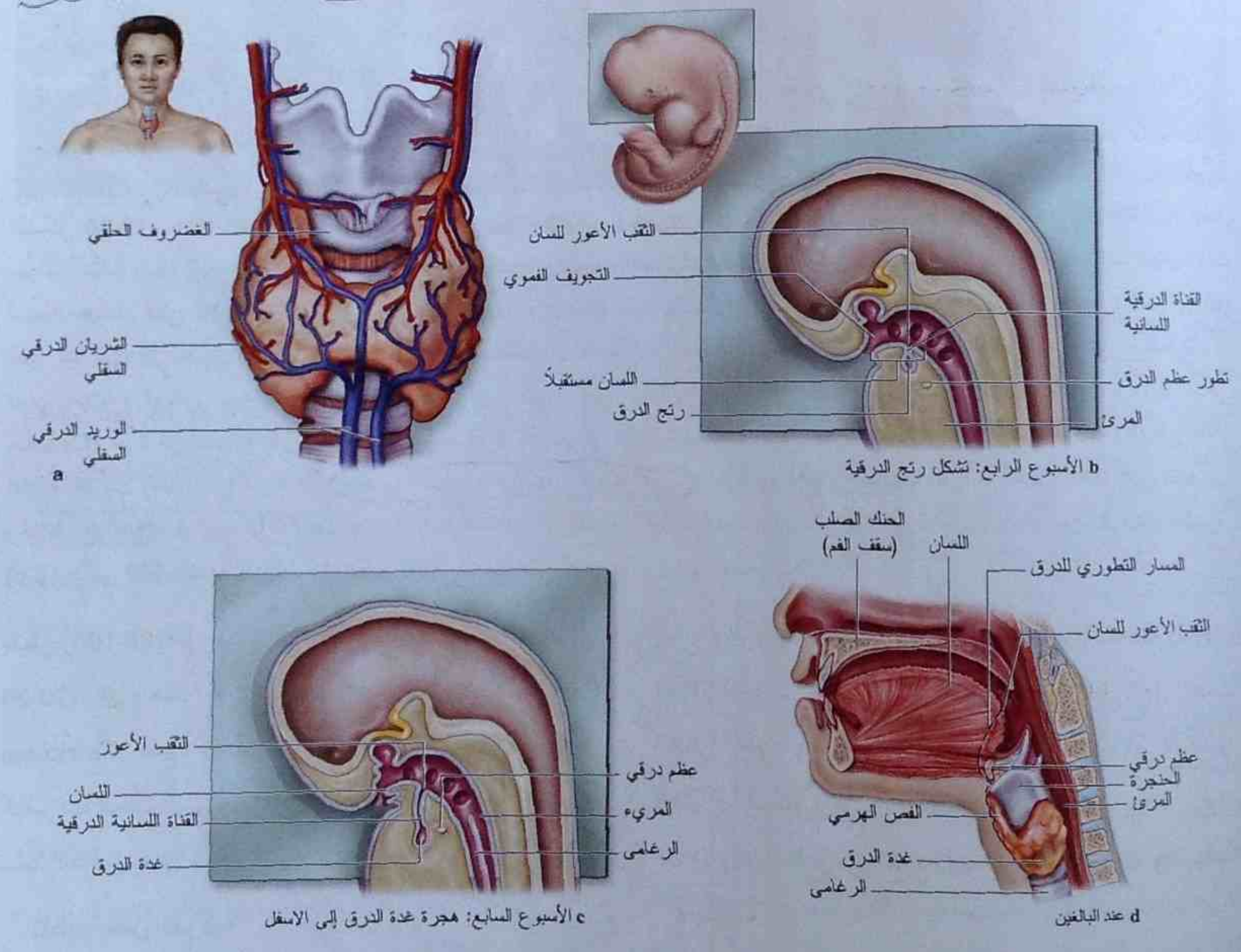
تحاط غدة الدرق بمحفظة ليفية تنشأ منها حواجز داخل متن الغدة تقسمها إلى فصيصات. تحتوي هذه الحواجز على أوعية دموية ولمفاوية وأعصاب. إن جريبات الدرق متراصة بشكل كثيف ومفصولة عن بعضها بنسيج ضام شبكي رقيق (الشكل 20-19). تغزر التروية الدموية في سدى الدرق إذ توجد شبكة كثيفة من الشعيرات الدموية المثقبة وتحيط بالجريبات لتسهل عملية انتقال الجزيئات بين الخلايا الجريبية والدم.

يتروح شكل **الخلايا الجريبية** Follicular cells من مسطحة إلى أسطوانية منخفضة (الشكل 20-19). يختلف حجم والصفات الخلوية في الجريبات الدرقية تبعاً لنشاط

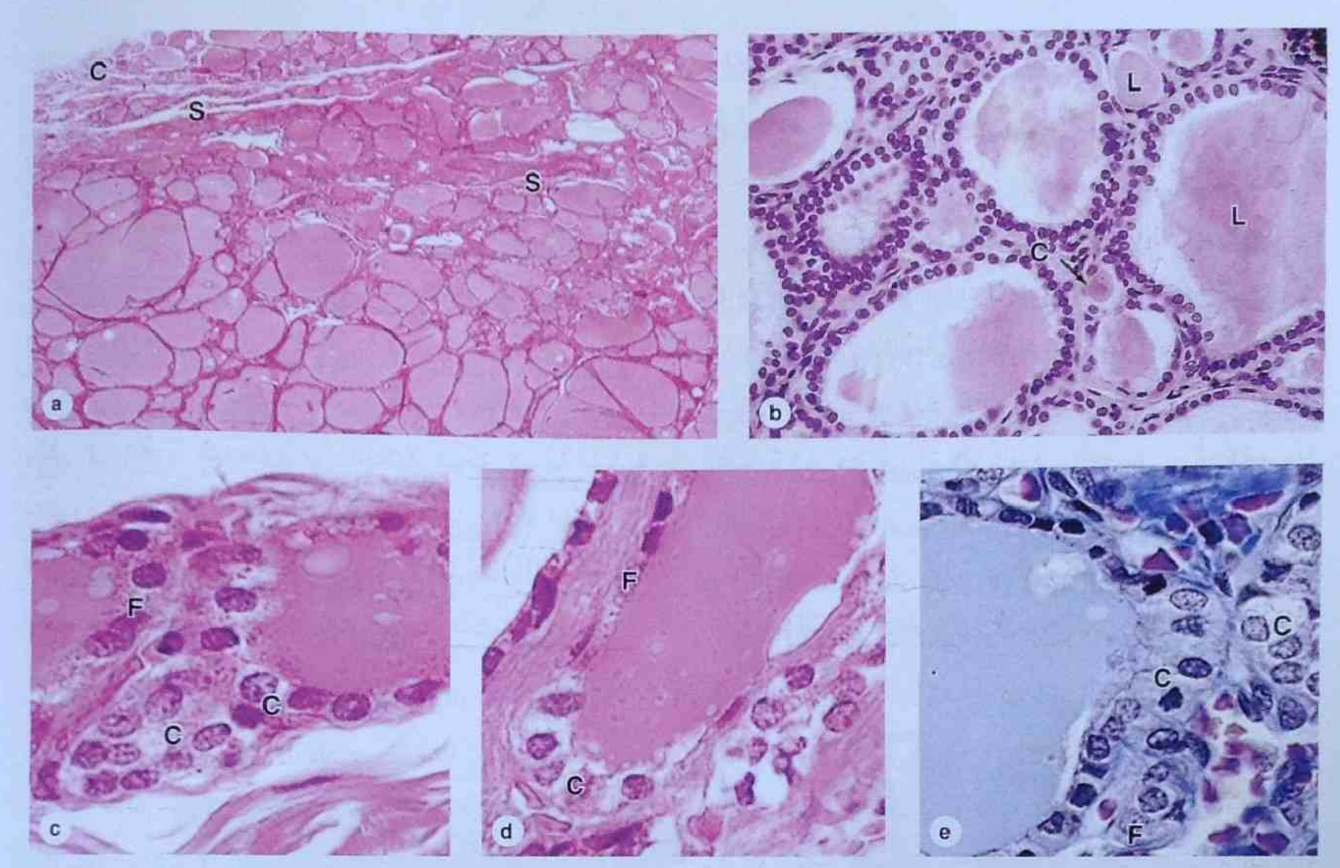
للنشاط الوظيفي. تحتوي الغدة النشيطة على الكثير من الجريبات ذات ظهارة أسطوانية منخفضة أما الغدد التـــي أغلب خلاياها الجرابيبة مسطحة فتُعد قليلة النشاط.

تحتوي الخلايا الجريبية على معقدات اتصالية قمية نموذجية وتستند على صفيحة قاعدية. يشير وجود عضيات في الخلايا الجريبية إلى نشاط الخلايا بتصنيع البروتينات والإفراز والبلعمة والهضم. النوى دائرية ومركزية التوضع، يكثر في الجزء القاعدي من الخلايا شبكة هيولية خشنة متطورة بينما يحتوي القطب العلوي المقابل للمعة الجريبـــي على أجهزة غولجي وحبيبات إفرازية مملوءة بالمادة الغرائية الجريبـــي والكثير من الجسيمات البلعمية الكبيرة والجسيمات الحالة. يوجد في القطب القمي لغشاء الخلية أعداد من الزغيبات. تنتشر المتقدرات وصهاريج الشبكة الخشنة في أرجاء الهيولى.

يوجد نوع آخر من الخلايا الصماء في الدرق هي خلايا **مجاورة جريبية** Parafollicular cell أو **خلايا C** توجد إلى الداخل من الصفيحة القاعدية للظهارة الجريبية أو على شكل عناقيد معزولة بين جريبات الدرق. تنشأ الخلايا المجاورة الجريبية من خلايا العرف العصبـــي ثم تهاجر إلى منطقة المعي الأمامي الجنينية، وتبدو أكبر من الخلايا الجريبية وأقل تلوناً. تحتوي هذه الخلايا على القليل من الشبكة الخشنة وأجهزة غولجي كبيرة والعديد من الحبيبات الصغيرة



الشكل 20-18: غدة الدرق وتطورها. **(a)** غدة الدرق: غزيرة التروية الدموية بشكل يشبه الفراشة، تتراوح أبعادها 5×5 سم ووزنها 20-30 غرام في البالغين تحيط بالسطح الأمامي للرغامى أسفل الحنجرة مباشرة. ترتشح خلايا العرف العصبـــي المهاجرة الظهارة كطلائع (سلائف) للخلايا مجاورة جريبية C. **(b)** يبدأ تطور غدة الدرق في الأسبوع الرابع كردب ظهاري ينمو للأسفل من بطانة الأدم الباطن للمعي الأمامي. **(c)** يستمر الردب الظهاري الدرقي بالنمو بالاتجاه السفلي وارتباطه بالبلعوم النامي وتتنكس بعدها القناة الدرقية اللسانية. **(d)** خلال مراحل التطور الجنينية تكتسب غدة الدرق توضعها الطبيعي في الإنسان البالغ.



الشكل 20-19: خلايا الدرق الجريبية والمجاورة الجريبية. (**a**) صورة مجهرية ذات تكبير منخفض لغدة درقية تظهر محفظة رقيقة (C) ترسل حواجز ضامة (S) إلى داخل الغدة تحتوي أوعية دموية كبيرة ولمفاوية وأعصاب. تتكون الغدة من نسيج مميز يتكون من حويصلات ظهارية ذات أحجام مختلفة. تمتلئ لمعة كل جريب بغراء شاحب يتكون من بروتين جيلاتيني كبير يدعى الثيروغلوبولين. تكبير 12، صبغة (H&E). (**b**) تحاط لمعة (L) كل جريب بظهارة بسيطة تتراوح بين المسطحة إلى الأسطوانية المنخفضة. توجد أيضاً خلايا كبيرة الحجم شاحبة مجاورة للجريب أو تدعى خلايا (C) تفرز ببتيداً متعدداً يدعى الكالسيتونين، مسؤول عن استقلاب الكالسيوم. تكبير 200، صبغة H&E. (**e** و **d** و **c**) قد تشكل خلايا (C) جزءاً من الظهارة الجريبية أو قد توجد مفردة أو تكون على شكل مجموعات خارج الجريبات. يمكن تمييز الخلية الجريبية (F) عن الخلايا مجاورة الجريب (خلايا C) من خلال حجمها الصغير وخواصها التلوينية الداكنة مقارنةً مع الخلايا الجريبية. نادراً ما تُظهر الخلايا مجاورة الجريب (خلايا C) اختلافاً في حجمها أو خصائصها التلوينية الشاحبة. من السهولة أحياناً تحديد مكان الخلايا المجاورة الجريبية في أو بين الجريبات الصغيرة. (d,c) تكبير 400، صبغة H&E، (e) تكبير 400، صبغة ثلاثي كروم لمالوري.

بقطر (100-180 نانوميتر) فيها هرمون ببتيد متعدد (الشكل 20-20). تقوم هذه الخلايا بتصنيع وإفراز هرمون الكالسيتوتين Calcitonin الذي يعمل على تثبيط ارتشاف العظم من كاسرات العظم. يتم تحفيز إفراز الكالستونين نتيجة لارتفاع نسبة الكالسيوم في الدم.

تنظيم عمل الدرقية

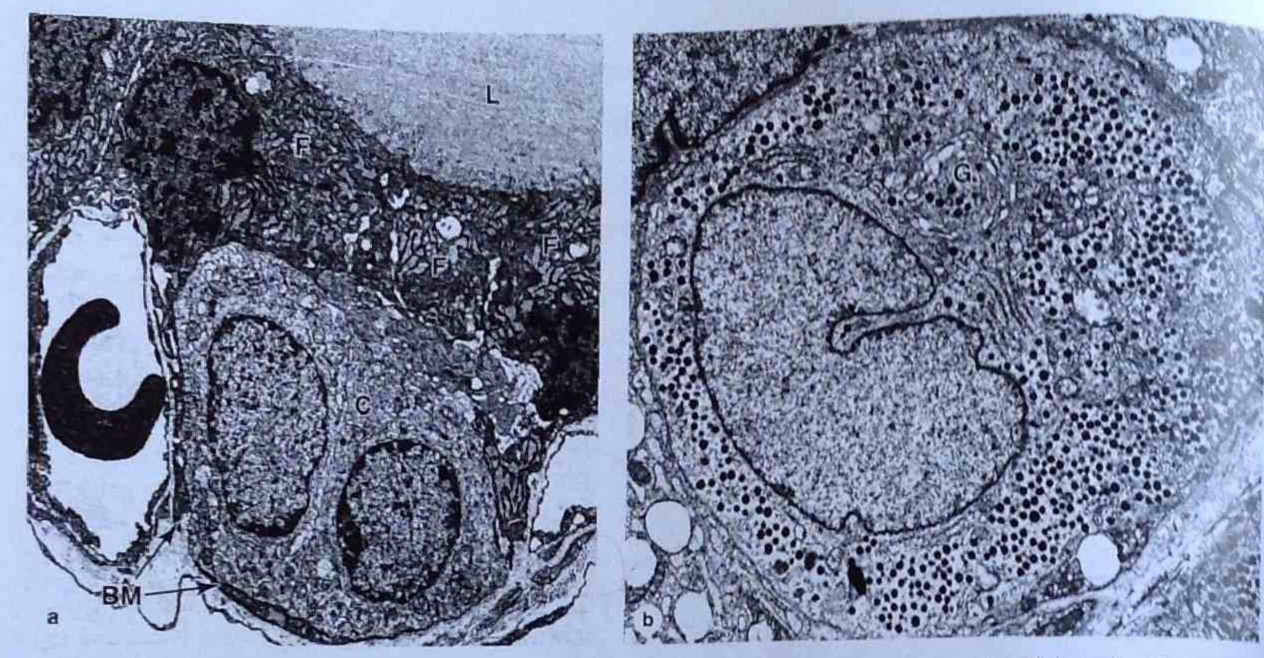
Control of Thyroid Function

يشرف الهرمون الموجه للدرق (TSH) أي الثيروتروبين (Thyrotropin) والمفرز من النخامى الغدية على الحالة التشريحية والوظيفية لجريبات الدرق (الشكل 20-8). يؤدي TSH إلى زيادة ارتفاع الظهارة الجريبية وينبه جميع مراحل إنتاج وإفراز هرمونات الدرق. تُثبط هرمونات الدرق إفراز TSH لتحافظ على كمية كافية من T_4 وT_3 في جسم الكائن الحي (الشكل 20-10). يحتوي الغشاء القاعدي للخلايا الجريبية على مستقبلات TSH. يزداد إفراز الثيروتروبين بالتعرض للبرد وينخفض بالحرارة والمنبهات الإجهادية.

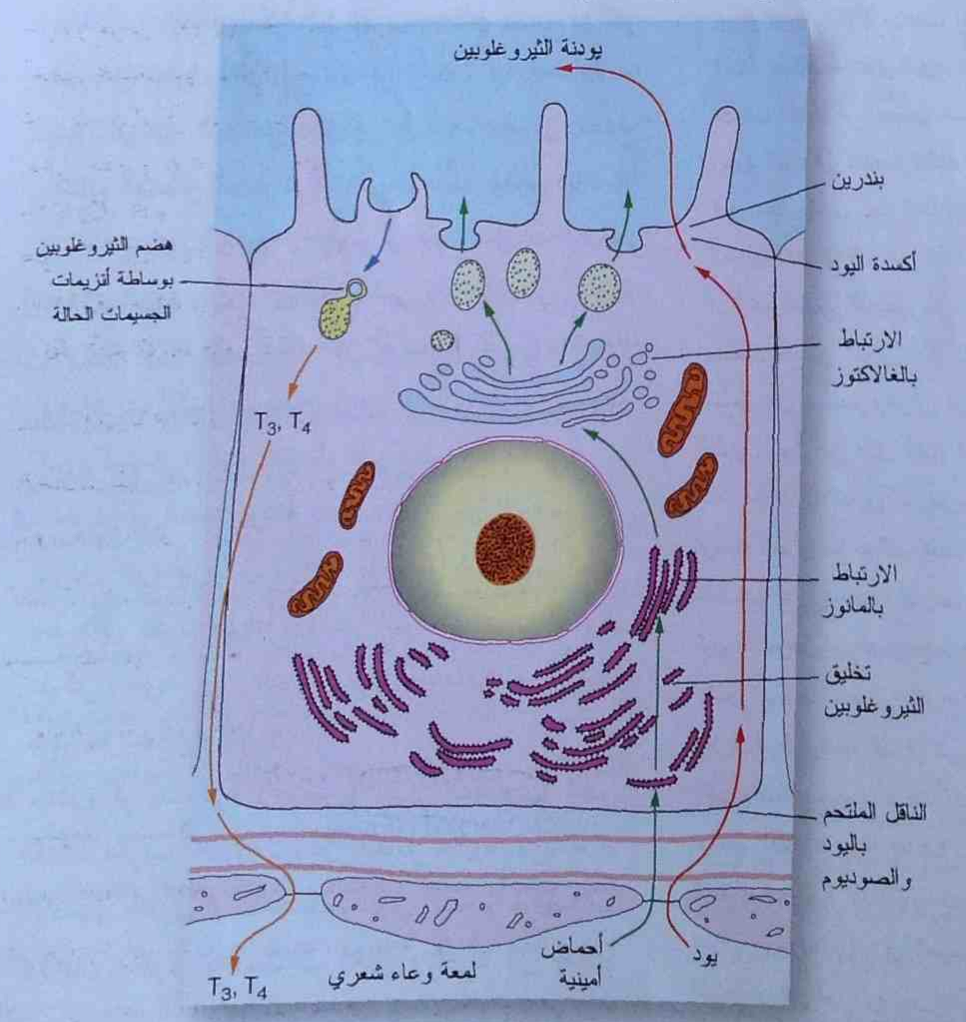
تخزين وإفراز هرمونات الدرق

Storage & Release of Thyroid Hormone

تتضمن عملية تصنيع وتخزين وإفراز هرمونات الدرق مراحل متعددة بطور إفراز خارجي Exocrine phase وإفراز صماوي Endocrine phase في الخلايا الجريبية. يشرف على



الشكل 20-20: **البنية الدقيقة للخلايا الجريبية و المجاورة الجريبية.** (a) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ في الظهارة الجريبية تبين زغيبات وأرجل كاذبة ممتدة من الخلايا الجريبية (F) إلى الغراء الموجود في لمعة الجريب (L). تحتوي الخلايا على معقدات اتصالية قمية، وشبكة خشنة غزيرة وأجهزة غولجي متطورة جداً والعديد من الجسيمات الحالة. توجد أحياناً خلايا C أو الخلايا المحاورة الجريبية داخل الغشاء القاعدي (BM) للجريب دون ملامسة الغراء الموجود في اللمعة. في الجانب الأيمن والأيسر للخليتين المجاورتين للجريب (C) شعيرات دموية متاخمة جداً للخلايا الجريبية ولكن خارج الغشاء القاعدي، تكبير 2000. (b) صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لخلية C تبين الحجم الكبير لأجهزة غولجي (G) وكثافة الشبكة الخشنة وهيولى مملوءة بحبيبات إفرازية تحتوي على الكالسيتونين. تكبير 5000.



الشكل 20-21 **وظائف الخلايا الجريبية:** يظهر الرسم التخطيطي خطوات عملية إفراز الهرمونات الدرقية من الثيروغلوبولين المخزن. في طور الإفراز الخارجي يُصنع البروتين السكري الثيروغلوبولين ويفرز إلى اللمعة الجريبية ويُضخ اليود عبر الخلية إلى داخل اللمعة. في لمعة الجريبات يتم يودنة زمر التيروسين في الثيروغلوبولين و تقترن بعدها تساهمياً لتشكل T_3 وT_4 ضمن البروتين السكري. يدخل الثيروغلوبولين المُيودن بالإدخال الخلوي إلى الخلايا الجريبية وبعدها يتفكك بالجسيمات الحالة ويتحرر T_3 وT_4 الحر والنشيط إلى الشعيرات الدموية المجاورة بطريقة الإفراز الصماوي. يعزز TSH هذين طورين ويمكن أن يحدثا ذلك معاً في نفس الخلية.

كلا الطورين هرمون TSH وقد يحدث الطوران في نفس الخلية كما هو مبين في الشكل 20-21. تشمل النشاطات الأساسية لهذه العملية ما يلي:

1. **تصنيع الثيروغلوبولين** Production of thyroglobulin يشبه ما يحدث في الخلايا الأخرى المصدرة للبروتينات السكرية، باختصار، حيث يتم تصنيع البروتين في الشبكة الخشنة وإضافة الكربوهيدرات في جهاز غولجي. لا يملك هذا البروتين السكري بذاته أي نشاط هرموني ولكن يحتوي على 140 (زمرة تيروسيلية) تستخدم لتشكيل هرمون الدرق. كجزء من طور الإفراز الخارجي للنشاط الخلوي. يتحرر ثيروغلوبولين من الحويصلات الكبيرة المتشكلة في السطح القمي للخلايا إلى لمعة الجريب
2. **امتصاص يودور من مجرى الدم** Uptake of circulating iodide يتم امتصاص اليودور عن طريق الخلايا الجريبية في الدرق بوساطة ناقل مشارك أو مُرّحل اليود والصوديوم NA/I symportor or cotransportor الموجود في الغشاء الجانبي القاعدي للخلايا الجريبية، الذي يسمح بتركيز لليود في الدرق بـ 30 ضعفاً من تركيزه في بلازما الدم. ينبه التركيز المنخفض لليودور في الدم الجاري تصنيع الناقل الغشائي المشارك أو المُرّحل لليود والصوديوم مما يزيد امتصاص اليودور وتعويض تراكيز المصل المنخفضة.
3. ينتقل اليودور من السطح القمي للخلايا إلى اللمعة الجريبية عن طريق بروتين ناقل أيوني بندرين Pendrin وهناك يتم أكسدته ليصبح يودوراً فاعلاً (نشيط) بوساطة البيروكسيداز المرتبط بالغشاء على سطح الخلية.
4. يحدث في اللمعة **يودنة** iodination زمر التيروسين في بروتين الثيروغلوبولين تساهمياً بذرة أو ذرتين من اليود. بعد ذلك تقترن جزيئتا تيروسين الميودنة والتي ما تزال تشكل جزءاً من الثيروغلوبولين بتفاعلات أكسدة مزدوجة لتشكل T_3 و T_4.
5. مباشرة أو بعد فترة في الطور (الإفراز الصماوي) تمتص الخلايا الجريبية الثيروغلوبولين المعامل باليود من الغراء بالادخال الخلوي أو الاحتساء الخلوي. تلتحم حويصلات الادخال الخلوي بالجسيمات الحالة وتتحرك إلى الغشاء

القاعدي الجانبي من الخلية حيث يتم تفكيك الثيروغلوبولين بأنزيمات حالة للبروتينات. إن T_4 و T_3 المتحرر بهذه الطريقة يكون حراً من الثيروغلوبولين ويعبر غشاء الخلية والغشاء القاعدي ويدخل إلى الشعيرات الدموية.

يوجد كلا الهرمونين الدرقين تقريباً محمولين في الدم بوساطة بروتينات بلازمية رابطة. يعد T_4 الأكثر وجوداً في الدم مقارنة مع T_3 ويشكل 90% من الهرمون الدرقي الجاري. يرتبط كلا الهرمونين بنفس المستقبلات داخل الخلوية للخلايا المستهدفة إلا أن نشاط T_3 أكثر بـ (3-10) مرة من T_4. يبلغ نصف عمر T_3 نحو 1.5 يوم مقارنةً مع أسبوع للـ T_4. يعمل كلا الهرمونين على زيادة عدد المتقدرات وأعرافها ويحفز تصنيع البروتين المتقدري.

التطبيق الطبي

*إن حمية منخفضة اليود تثبط تصنيع هرمونات الدرق وبالتالي يزداد إفراز TSH ويحدث نمو تعويضي لغدة الدرق تدعى هذه الحالة **بضخامة عوز اليود** Iodine deficiency goiter. يكثر حدوثها عادة في بعض المناطق المستوطنة في العالم لندرة وجود اليود في الطعام المتناول وأن إضافة اليود إلى ملح الطعام غير مطلوبة في هذ المناطق. يؤدي قصور الدرق في الحياة الجنينية عند الولادة إلى **القدامة** Cretinism التي تتميز بتوقف أو تأخر التطور الجسمي والعقلي.*

*يحصل قصور الدرق عند الكبار نتيجة أمراض الدرق (الخلل الناجم عن تصنيع وإفراز هرمونات الدرق) أو يمكن أن يكون ثانوياً ناجماً عن فشل الغدة النخامية أو الوطاء. تسبب أمراض المناعة الذاتية للدرق كمرض **هاشيموتو** Hashimoto فشل في وظيفة الدرق مع عواقب قصور الدرق.*

*تتضخم الدرق نتيجة أمراض متنوعة تصيب الدرق وأكثرها شيوعاً **مرض جرافيس** Graves Disease الذي يتميز بالتهاب ونمو النسيج الشحمي خارج العين مؤدياً إلى جحوظ العينين. يعزى فرط وظيفة الدرق في هذا المرض إلى رد فعل مناعي ذاتي يتضمن وجود أضداد لمستقبلات الهرمون الموجه للدرق. ترتبط الأضداد مع مستقبلات هذا الهرمون الموجودة على الخلايا الجريبية وتعمل كمنبهات مديدة المفعول للدرق وتنبه إفراز هرمونات الدرق باستمرار، مشكلة العديد من التأثيرات كانخفاض في الوزن وتسرع في ضربات القلب.*

الغُدَدُ الدُّرَيقِيَّة Parathyroid Glands

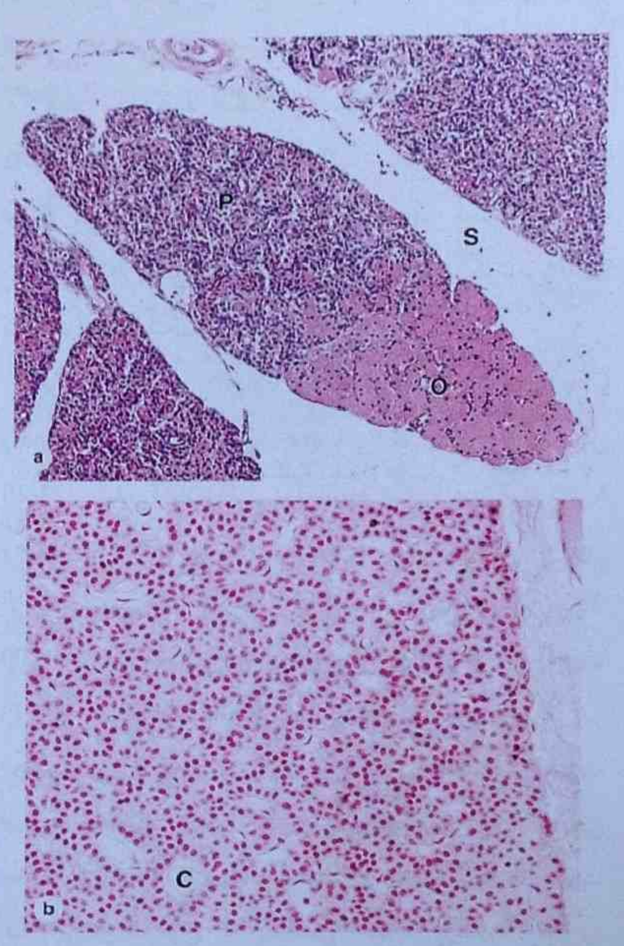
أربع غدد بيضاوية صغيرة 3×6 مم بوزن إجمالي 0.4 غ تتوضع خلف الدرق، واحدة في كل من نهاية القطب العلوي والسفلي للدرق. عادة مغموسة في محفظة غدة الدرق الكبيرة (الشكل 22.20). تنشأ جارات الدرق من الجيوب البلعومية. الغدد العلوية تنشأ من الجيب البلعومي الرابع بينما تنشأ الغدد السفلية من الجيب البلعومي الثالث. يعزى أحياناً اختـــلاف توضعها وعددها جزئياً إلى توجهها غير الصحيح في أثناء هجرتها الجنينية، حتـــى 10% من الأشخاص يملكون نسيج جارات الدرق ملتصق بالتوتة التـــي تنشأ من نفس الجيوب البلعومي.

يحيط بكل غدة محفظة من نسيج ضام ترسل حواجز إلى داخل الغدة حيث تلتحم مع ألياف شبكية تدعم عناقيد شبه حبلية من خلايا مفرزة. مع تقدم العمر تُستبدل الخلايا الإفرازية بخلايا شحمية والتـــي قد تشكل أكثر من 50% من الغدد عند الكهول.

يوجد نوعان من الخلايا في الغدد: **خلايا رئيسة** Chief cells (Principal) وخلايا حمضية Oxyphil cells (الشكل 20-23). تبدو الخلايا الرئيسة مضلعة صغيرة فيها نواة دائرية وهيولى شاحبة اللون حمضية خفيفة، تبدو الهيولى بالمجهر الإلكترونـــي مليئة بحبيبات غير منتظمة الشكل بقطر 400-200 نانوميتر تحوي ببتيداً متعدداً **لهرمون جارات الدرق** Parathyroid hormone (PHT) المنظم الرئيس لتركيز الكالسيوم في الجسم. تشكل الخلايا الحمضية تجمعات صغيرة عنقودية أحياناً تكثر في الكهول وهي أكبر من الخلايا الرئيسة وتتصف (بهيولى حمضية مملوءة بمتقدرات ذات أشكال غير طبيعية) تبدي بعض الخلايا الحمضية مستوى تصنيعياً منخفضاً لهرمون جارات الدرق مما يشير إلى أنها تشتق من الخلايا الرئيسة. يستهدف هرمون جارات الدرق بانيات العظم التـــي تستجيب بإفراز **عامل منبه لكاسرات العظم** Osteoclast-stimulating factor لزيادة عدد ونشاط كاسرات العظم. يسهل هذا ارتشاف المطرق العظمي المتكلس وتحرير الكالسيوم وبالتالي زيادة تراكيز الكالسيوم في الدم الذي يثبط إنتاج هرمون جارات الدرق. يثبط الكالستونين المفرز من الدرق نشاط كاسرات العظم بخفض تركيز كالسيوم الدم وتسريع عملية التكون العظمي. لذا فإن للكالستونين وهرمون جارات الدرق تأثيرات معاكسة ويشكلان آلية مضاعفة لتنظيم مستوى كالسيوم الدم وهو عامل مهم في عملية الاستْتباب Homeostasis (المحافظة على توازن الشوارد في الجسم). يعمل هرمون جارات الدرق بشكل غير مباشر على زيادة امتصاص الكالسيوم من القناة

الشكل 20-22 الغُدَدُ الدُّرَيقِيَّة (الغدة المجاورة للدَّرق أو جارات الدرق). أربع عقيدات صغيرة تكون مغموسة عادةً في محفظة السطح الخلفي لغدة الدرق. تنشأ جنينياً من البلعوم الثالث والرابع وتهاجر إلى الغدة الدرقية النامية من خلال عملية غالباً ما تؤدي إلى وجود غدد دُرَيقيّة إضافية أو خارجية تترافق أحياناً مع التوتة.

الهضمية من خلال تحفيز تصنيع فيتامين D الضروري جداً لامتصاص الكالسيوم.



الشكل 20-23: الخلايا الرئيسة في جارات الدرق. (a) فص صغير لجارات الدرق محاط بحواجز (S) من نسيج ضام يظهر بشكل أساسي حبالاً كثيفة ومتراصة من خلايا رئيسة صغيرة (P). تُظهر جارات الدرق مع تقدم العمر زيادة في عدد الخلايا الكبيرة الحمضية غير الوظيفية (O) والتي توجد مفردة أو على شكل تجمعات مختلفة الأحجام. تكبير 60، صبغة H&E. **(b)** صورة مجهرية تبين خلايا رئيسة تلونها آيوزيني خفيف مع نوى دائرية مركزية التوضع توجد ضمن حبال خلوية مفصولة عن بعضها بشعيرات دموية **(C)** تفرز هذه الخلايا متعدد ببتيدي يتمثل بهرمون جارات الدرق (PTH)، تكبير 300، صبغة (H&E).

إضافة إلى زيادة نسبة الكالسيوم يعمل هرمون جارات الدرق على خفض تركيز الفوسفات في الدم وهذا التأثير ناجم عن نشاط هرمون جارات الدرق في الخلايا المستهدفة (خلايا النبيبات الكلوية) مما يؤدي إلى خفض امتصاص الفوسفور وزيادة طرحه في البول.

التطبيق الطبي

في حالة ***تضخم جارات الدرق*** *Hyperparathyroidism تنخفض نسبة فوسفور الدم وتزداد نسبة الكالسيوم وغالباً ما ينتج عن هذه الحالة المرضية ترسبات مرضية للكالسيوم في أعضاء متعددة كالكلية والشرايين. في مرض العظم الناجم عن تضخم جارات الدرق يلاحظ زيادة عدد كاسرات العظم وتضاعف التجاويف العظمية والذي يطلق عليه* ***التهاب العظم الليفي الكيسي*** *Osteitis fibrosa cystica. إن عظام الأشخاص المصابين بهذا المرض أقل مقاومة للإجهاد وعرضة للكسر.*

في حالة ***قصور جارات الدرق*** *Hypoparathyroidism تزداد نسبة الفوسفور في الدم وتنخفض نسبة الكالسيوم إذ تصبح العظام أكثر كثافة وأكثر تمعدناً. تسبب هذه الحالة تقلصات تشنجية في العضلات الهيكلية واختلاجات عامة تعرف* ***بالتكزز*** *Tetany هذه الأعراض ناجمة عن فرط في إثارة الجهاز العصبي نتيجة نقص شوارد الكالسيوم في الدم. يعالج الأشخاص المصابون بقصور الغدد الدريقية بأملاح الكالسيوم وفيتامين D لعزيز امتصاص الكالسيوم من الأمعاء.*

الغدد الصنوبرية Pineal Gland

تُعرف أيضاً بالجسم الصنوبري Epiphysis cerebri أو Pineal body، تشرف على النُظم اليومية لنشاطات الجسم. عضو صغير للغاية صنوبرية الشكل في الدماغ بطول 5-8 مم وأقصى عرض 3-5 مم، يزن ما يقارب 120 ملغ. تتطور الغدة الصنوبرية مع الدماغ من الأدم الظاهر العصبي في سقف الدماغ البيني وتوجد خلف البطين الثالث متصلة بالدماغ بسويقة قصيرة.

تُغطى الغدة الصنوبرية بنسيج ضام من الأم الحنون، تنشأ منه حواجز تحتوي على أوعية دموية صغيرة وتقسم الغدة إلى فصيصات تحتوي مجموعات مختلفة الحجم من خلايا إفرازية. تعد **الخلايا الصنوبرية** Pinealocytes أكثر الخلايا الإفرازية الموجودة في الغدة الصنوبرية وتحتوي هيولى قعدية خفيفة فيها نوى كبيرة ذات كروماتين حقيقي غير منتظم ونوية واضحة (الشكل 20-24). تحتوي الخلايا الصنوبرية بالمجهر الإلكتروني حويصلات إفرازية والعديد من

المتقدرات واستطالات هيولية طويلة تمتد إلى الحواجز الوعائية حيث تنتهي في انتفاخات بالقرب من الشعيرات مما يشير إلى وظيفتها الصماوية. تنتج هذه الخلايا **الميلاتونين** Melatonin، وهي جزيئة ذات وزن جزيئي منخفض مشتقة من التربتوفان. تدخل ألياف عصبية ودية غير مغمدة بالميالين إلى الغدة الصنوبرية وتنتهي بين الخلايا الصنوبرية مشكلة بعض المشابك مع هذه الخلايا.

تحتوي الغدة الصنوبرية على **خلايا دبقية خلالية** Interstitial glial cells تحتوي بروتين حمضي ليفي دبقي لذا فهي تشبه تقريباً الخلايا النجمية الدبقية. تتميز بتطاول نواها وتلونها بشدة أكثر من الخلايا الصنوبرية وتحتوي على استطالات هيولية طولية وتوجد عادة بين مجموعات الخلايا الصنوبرية في الأماكن حول الوعائية. تشكل الخلايا الصنوبرية النجمية نحو 50% من خلايا الغدة الصنوبرية.

من أهم الصفات المميزة للغدة الصنوبرية هو وجود حصيات مختلفة الأحجام من أملاح الكالسيوم والمغنيزيوم تدعى **أجسام رمالية** Corpora arenacea **أو رمال الدماغ** Brain sand والتي تتشكل بالترسب حول ترسبات بروتينية خارج خلوية. تظهر الحصيات في فترة الطفولة وتزداد تدريجياً في العدد والحجم مع تقدم العمر دون تأثير





الشكل 20-24: الغدة الصنوبرية. غدة صماوية عصبية صغيرة جداً تلتصق بالدماغ بسطح البطين الثالث. تُغطى بالأم الحنون التي ترسل حواجز من نسيج ضام إلى داخل الغدة، مقسمة الغدة إلى تجمعات من خلايا متن الغدة تدعى الخلايا الصنوبرية. (**a**) صورة مجهرية تبين مجموعة من خلايا صنوبرية محاطة بحواجز (S) تحتوي على وريدات (V) وشعيرات دموية (أسهم). يشاهد أيضاً ترسبات معدنية خارج خلوية تدعى الأجسام الرملية (CA) ما تزال أهميتها الوظيفية غير معروفة ولكن هي علامة مميزة للغدة الصنوبرية. تكبير 40، صبغة (H&E).

(**b**) بالتكبير العالي تظهر العديد من الخلايا الصنوبرية (P) بنوى حقيقية الكروماتين يمكن تمييزها عن الخلايا الدبقية النجمية (A) الداكنة وذات النوى المتطاولة. تتوضع الخلايا النجمية في الحواجز بالقرب من الأوعية الدموية (V). الشعيرات الدموية (أسهم) ليست غزيرة كما في الغدد الصماوية الأخرى. في الطرف الأيسر السفلي يوجد مقطع صغير من جسم رملي كبير (CA)، وهو بنية متكلسة تعرف برمل الدماغ. يوجد على طول الحواجز الضامة ألياف أو محاوير غير مغمدة ودية ترتبط بشكل غير مباشر مع العصبونات المستقبلة للضوء في شبكية العين وتسير باتجاه الخلايا الصنوبرية لتنبيهها على تحرير الميلاتونين في أوقات الظلام. تعد مستويات الميلاتونين الجاري في الدم أحد عوامل تحديد النُظم اليومية والنشاطات الوظيفية في أنحاء الجسم. تكبير 100، صبغة H&E.

على وظيفة الغدة. إن تراكم رمال الدماغ يظهر عاتماً بالأشعة السينية لذا تشكل الغدة الصنوبرية علامة مميزة في التصوير الشعاعي والدراسات الطبوغرافية الحاسوبية للدماغ.

يزداد إفراز الميلاتونين من الخلايا الصنوبرية في الظلام ويُثبط في أثناء النهار. تسبب التغيرات اليومية في تركيز الميلاتونين في الدم تغيرات في نشاط الوطاء والغدة النخامية والأنسجة الصماوية الأخرى التي تحدد النُظم اليومية (24 ساعة ليلاً/نهاراً) للوظائف الفيزيولوجية والسلوكيات.

يتحسس الإنسان والثديات الأخرى دورة الظلام والنهار في شبكية العين وتنقلها إلى الخلايا الصنوبرية عبر الحزمة الشبكية الوطائية والنواة فوق التصالبية وحزمة الألياف الودية الداخلة إلى الصنوبرية. تعمل الغدة الصنوبرية كموصل عصبي صماوي وتقوم بتحويل الدفعات العصبية فيما يتعلق بالنهار والظلمة إلى اختلافات في أداء وظائف العديد من الهرمونات.

21 The Male Reproductive System الجهاز التناسلي الذكري

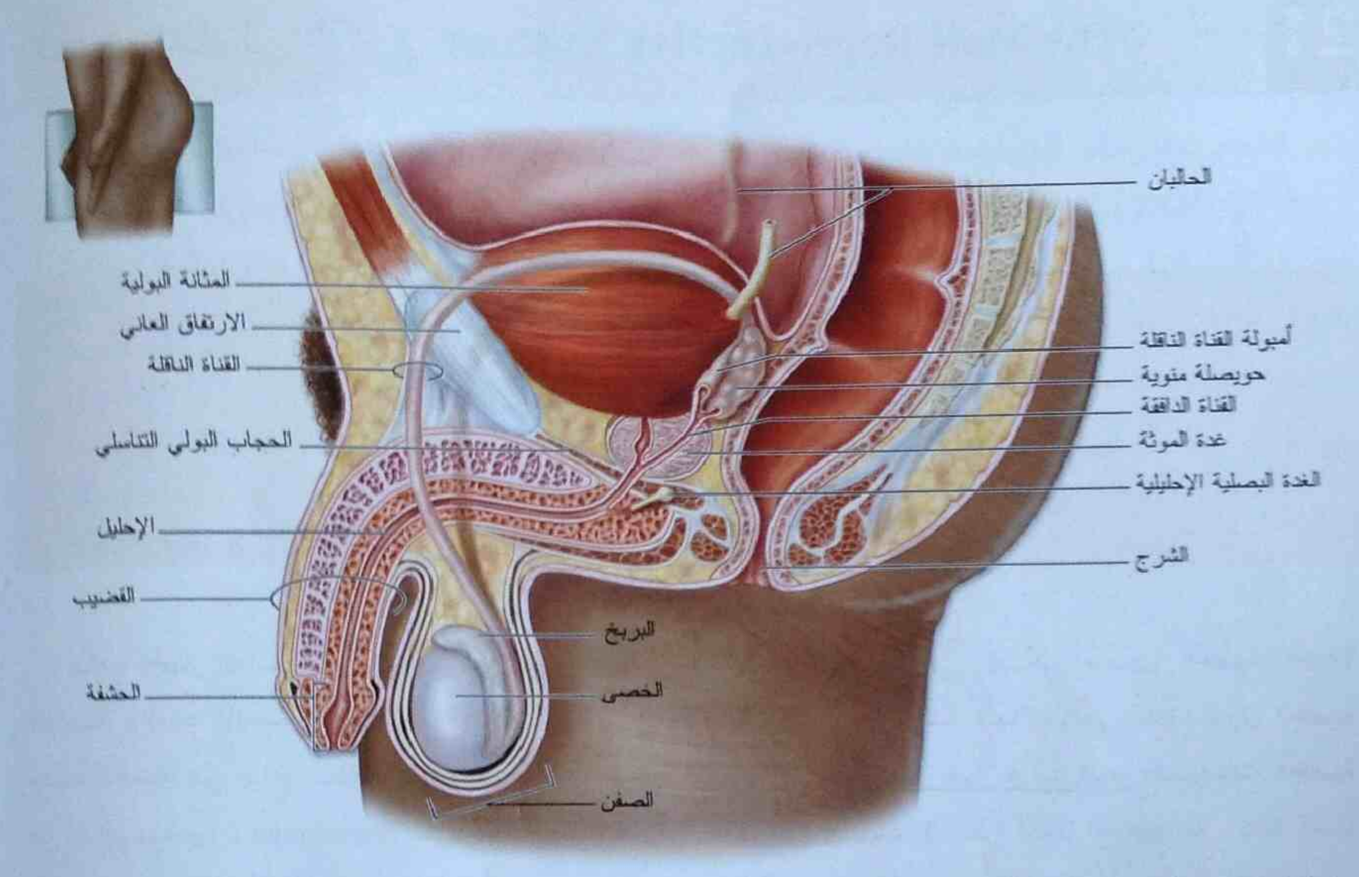
يتألف الجهاز التناسلي الذكري من الخصيتين والقنوات التناسلية والغدد الملحقة والقضيب (الشكل 21-1). إن وظيفة الخصية هي إنتاج النطاف والهرمونات. على الرغم من أن التستوستيرون Testosterone الهرمون الأساسي المفرز من الخصيتين إلا أن التستوستيرون وأحد مستقلباته، ديهيدروتستوستيرون Dihydrotestosterone ضروريان لفيزيولوجية الجهاز التناسلي الذكري. للتستوستيرون دور هام في عملية الإنطاف والتمايز الجنسي في أثناء التطور المضغي والجنيني ومراقبة إفراز الهرمونات المنبهة للغدة التناسلية. يؤثر الديهيدروتستوستيرون على العديد من الأعضاء وأنسجة الجسم في فترة الطفولة والنضج الجنسي (كالعضلات ونمط الشعر ونمو الشعر).

تقوم القنوات التناسلية والغدد الملحقة بإنتاج مفرزات، تساهم مع تقلص العضلات الملساء بطرح النطاف إلى الخارج. تزود هذه المفرزات أيضاً النطاف المخزنة في قنوات الجهاز التناسلي الذكري بالمواد الغذائية. يتكون **السائل المنوي** Semen من النطاف ومفرزات الغدد الملحقة والقنوات وينتقل إلى الجهاز التناسلي الأنثوي عبر القضيب.

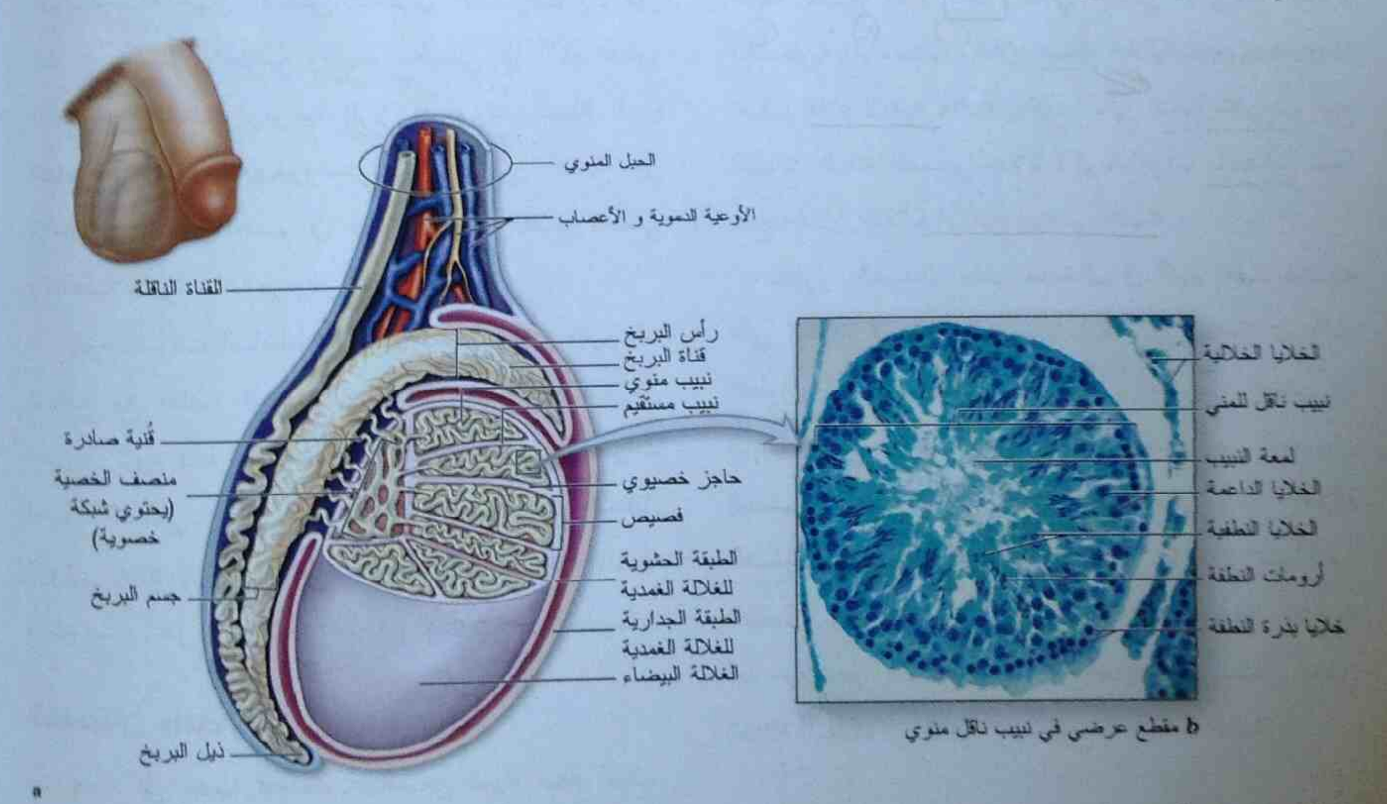
الخصيتان Testis

تحاط كل خصية بمحفظة سميكة من نسيج ضام كثيف تدعى **الغلالة البيضاء** Tunica albuginea تزداد سماكتها على السطح الخلفي لتشكل منصف الخصية Testis mediastinum. ينشأ منها حواجز ليفية تخترق الخصية وتقسمها إلى 250 حيزاً هرمياً تدعى **فصيصات الخصية** Testicular lobules. نظراً لكون الحواجز غير كاملة فغالباً ما توجد اتصالات بين كل فصيصة. يحتوي كل فصيص على 1-4 **نبيبات ناقلة للمني** Seminiferous tubules محاطة بنسيج ضام رخو خلالي غني بالأوعية الدموية واللمفاوية والأعصاب و**خلايا صماء خلالية** Interstitial cells تعرف **بخلايا لايديغ** Leydig cells تفرز التستوستيرون. تنتج النبيبات الناقلة للمني خلايا ذكرية تعرف بالنطاف بينما تنتج الخلايا الخلالية الأندروجينات الخصية.

تتطور الخصيتان خلف الصفاق في أثناء الحياة الجنينية على الجدار الظهري للتجويف البطني. تهاجر في أثناء التطور الجنيني وتتعلق أخيراً على جانبي الصفن في نهايات الحبل المنوي. نتيجة لهجرة الخصيتين من التجويف البطني يترافق مع كل خصية كيس مصلي يدعى **الغلالة الغمدية** Tunica vaginalis (الشكل 21-2) تنشأ من الصفاق (البريتوان). تتكون الغلالة من طبقة جدارية خارجية تبطن الصفن وحشوية داخلية محدة للصفن تغطي الغلالة البيضاء من الأمام والسطوح الجانبية للخصية.



الشكل 21-1: الجهاز التناسلي الذكري. رسم تخطيطي يوضح أماكن وارتباط الخصيتين والبربخ والغدد والقناة الناقلة للنطاف التي تسير من الصفن إلى الإحليل. تتوضع القناة الناقلة للنطاف على طول الجانب الأمامي والعلوي للمثانة نتيجة نزول الخصيتين في الصفن من التجويف البطني خلال المرحلة الجنينية.



الشكل 21-2: الخصى والنبيبات الناقلة للمني. البنية التشريحية للخصى (a) رسم تخطيطي يُظهر مقطعاً سهمياً جزئياً في الخصية. (b) صورة مجهرية تبين مقطعاً عرضياً في نبيب منوي واحد. تكبير 250. هيماتوكلسين والأخضر الفاتح.

تلعب الحرارة دوراً هاماً في تنظيم عملية الإنطاف التـي تحدث فقط تحت درجة حرارة الجسم 37°م. تحافظ الخصية على حرارة 34°م في كيس الصفن بآليات عديدة: كل شريان خصوي محاط بـ **ضَفيرَةُ محلاَقيَّة وريدية** Pampiniform venous plexus فيها دم بارد قادم من الخصية مسبباً خفض حرارة الدم الشريانـي الداخل بآلية تبادل الحرارة المعاكسة للتيار، تبخر العرق من الصفن يساهم أيضاً في فقدان الحرارة، استرخاء أو تقلص العضلة السلخية Dartos muscle للصفن والعضلات المشمرة Cremaster muscle للحبال المنوية يحرك الخصى بعيداً أو قريباً من الجسم على التوالي، مما يسمح بسيطرة أكثر على حرارة الخصيتين.

التطبيق الطبي

إن فشل نزول الخصيتين إلى الصفن أو ما يدعى اختفاء الخصية Cryptorchidism الذي يُبقي الخصيتين بدرجة 37°م يؤدي إلى تثبيط عملية الإنطاف. في بعض الحالات، تتم عملية الإنطاف بشكل طبيعي إذا تم تحرير الخصية جراحياً إلى الصفن. لهذا السبب، من الضروري فحص حديثي الولادة لمعرفة فيما إذا كانت الخصيتان موجودتين في الصفن أم لا. على الرغم من أن درجة حرارة التجويف البطني تثبط تكاثر الخلايا المنتشية إلا أنها لا تؤثر على تصنيع التستوستيرون. لذا فإن الذكور المختفية خصاهم يمكن أن يكونوا عقيميين إلا أنه تتطور لديهم الصفات الجنسية الثانوية.

تؤدي بعض أنواع الأدوية وسوء التغذية والإدمان على الكحول إلى تغيرات في خلايا بذرة النطفة يترافق ذلك مع انخفاض في إنتاج الحيوانات المنوية. أشعة X السامة للسلسلة المولدة للخلايا النطفية تسبب موت هذه الخلايا وعقم الحيوانات.

تسبب أورام الخلايا الخلالية المنتجة للأندروجينات البلوغ المبكر عند الرجال

النُبَيباتُ النَّاقِلَةُ للمَني Seminiferous tubules

تنتج النبيبات الناقلة للمنـي يومياً 2×10^8 نطفة في الأشخاص البالغين. تحتوي كل خصية على 250-1000 بطول 30-70 سم وقطر 150-250 ميكرون. يقدر طول جميع النبيبات الناقلة للمنـي في خصية واحدة نحو 250 م.

يمثل كل نبيب عروة ملتفة ترتبط بالشبكة الخصوية بقطعة قصيرة ضيقة تعرف **بالنبيب المستقيم** Straight tubule. **الشبكة الخصوية** Rete testis هي قنوات متفاغرة مبطنة بخلايا ظهارية مغموسة في منصف الخصية (الشكل 21-2 و21-3). يصل بين الشبكة الخصوية والجزء الرأسي للبربخ Epididymis 10-20 **قنية صادرة** Ductuli efferentes (الشكل 21-2).



الشكل 21-3: التحام الفصيصات في الشبكة الخصوية. تزداد سماكة محفظة الخصية والغلالة البيضاء، على السطح الخلفي لمنصف الخصية (M) وينشأ منها حواجز (S) تقسم الخصية إلى ما يقارب 250 فصيصاً. يحتوي كل فصيص على 1-4 نبيب ملتف (ST) في قليل من النسيج الضام الخلالي. يشكل كل نبيب عروة مرتبطة بنبيب مستقيم قصير ينتهي بالشبكة الخصوية (RT)، التـي تمثل قنوات متفاغرة مغموسة في منصف الخصية. تغادر النطاف الشبكة الخصيوية إلى البربخ. تكبير 60، H&E.

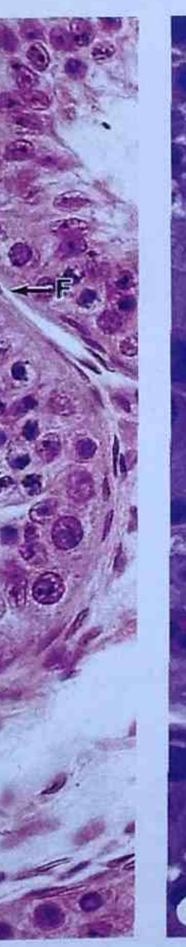
تبطن النبيبات الناقلة للمنـي بظهارة مطبقة تدعى **ظهارة انتاشية أو منوية** Germinal or Seminiferous epithelium (الشكل 21-2). يُغطى الغشاء القاعدي في هذه الظهارة بنسيج ضام ليفي تحتوي طبقته الداخلية على خلايا

مسطحة مماثلة للخلايا العضلية هي (**خلايا شبه عضلية** Myoid cells (الشكل 21-4) تسمح بتقلصات ضعيفة للنبيب الناقل المنوي. توجد في النسيج الضام بين النبيبات الناقلة للمنـــي خلايا خلالية (الشكل 21-4).

تتركب النبيبات المنوية من نوعين من الخلايا: خلايا غير منقسمة تدعى (**داعمة** Supporting cells أو **سيرتولي** Sertoli أو **خَلايا مُعَلِّقَة** sustentacular cells) وخلايا متكاثرة تدعى **سلسلة الخلايا المولدة للنطاف** Spermatogenic lineage (الشكل 21-5). تشكل هذه الخلايا أربع إلى ثمانـــي طبقات متحدة المركز تقوم بإنتاج خلايا تصبح في المستقبل خلايا نطفية. يتم إنتاج النطاف من خلال عمليتين: **الإنطاف** Spermatogenesis (تولد الخلايا النطفية) وتشمل الانقسام الفتيلي والمنصف للخلايا، **وتكَوّن النطاف** Spermiogenesis وتشمل التمايز النهائي للخلايا المنتشة أحادية الصيغة الصبغية.

الإنطاف Spermatogenesis

تبدأ عملية الإنطاف بعد البلوغ بخلية منتشة بدائية تدعى **بذرة النطفة** Spermatogonium، وهي خلايا دائرية صغيرة نسبياً قطرها 12 ميكرون. تتوضع في الجزء القاعدي بالقرب



الشكل 21-4: النبيب المنوي والخلايا الخلالية. (**a**) صورة مجهرية تبين نبيبات منوية محاطة بنسيج ضام (CT) يحتوي على العديد من خلايا كبيرة دائرية أو خلايا متعددة السطوح تدعى خلايا خلالية (IC) تفرز الأندروجينات. يحاط كل نبيب بخلايا مسطحة شبه عضلية (M) يساهم تقلصها في خروج النطاف من النبيب وطبقة من أرومات ليفية (F). يوجد داخل النبيب ظهارة منوية مميزة مكونة من خلايا أسطوانية داعمة تدعى خلايا سيرتولي (SC) تحتوي على نوى بيضاوية ونويات واضحة وخلايا منتشة من سلسلة الخلايا المولدة للنطاف. من الخلايا الواضحة أيضاً خلايا تدعى بذرات النطفة (SG) ذات صيغة صبغية مضاعفة تتوضع قرب الغشاء القاعدي وخلايا نطفية أولية (PS) تخضع لانقسام منصف بالقرب من لمعة النبيب. يوجد في الزاوية العلوية اليسرى جزء من نبيب مستقيم خال من الخلايا المنتشة ويتكون فقط من خلايا سيرتولي، تكبير 300، صبغة H&E. (**b**) تكبير قوي لمقطع بلاستيكي يبين امتلاء هيولى الخلايا الخلالية المتجمعة (IC) في النسيج الضام (CT) بين النبيبات بقطيرات الشحم وهي صفة نموذجية للخلايا الصماوية المفرزة للستيروئيدات. تحاط ظهارة النبيبات الناقلة للمنـــي مباشرة بخلايا شبه عضلية (M). تكبير 400، صبغة PT.

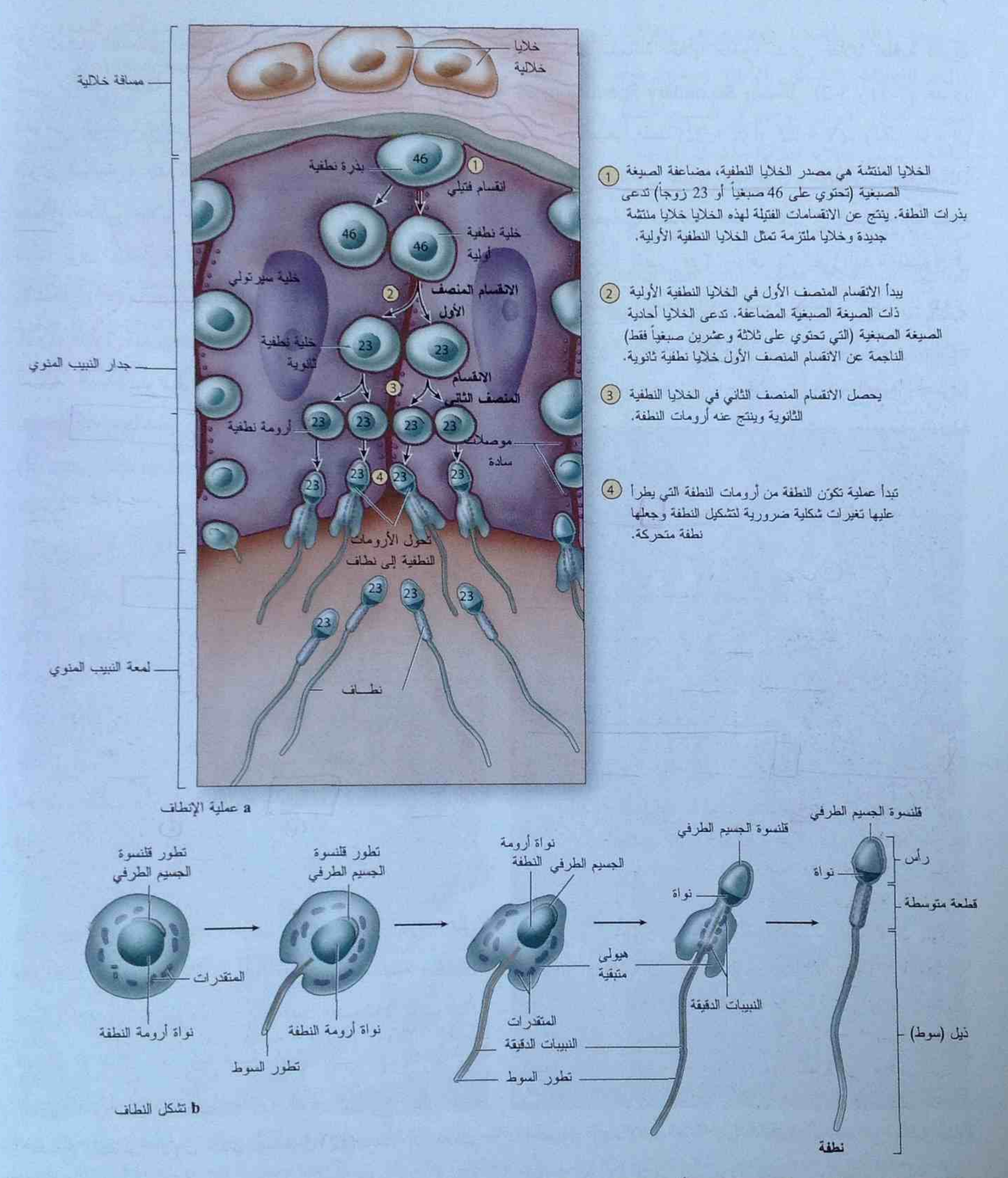
من الغشاء القاعدي للظهارة (الشكل 21-5 و21-6). يمكن تمييز مراحل مختلفة من تطور بذرات النطفة من خلال الخواص الشكلية والتلوينية لنواها. تعد بذرات النطفة ذات النوى البيضاوية الداكنة خلايا جذعية تنقسم بشكل غير متماثل لتعطي خلايا جذعية جديدة وبذرات نطفية شاحبة ذات نوى بيضاوية تنقسم بسرعة لتعطي خلايا سليفة (الشكل 21-7). تدعى هذه الخلايا **خلايا بذرة النطفة نمط A** (Spermatogonia Type A) والتـي تخضع لانقسامات نسيلية عديدة نوعية. تبقى الخلايا المنقسمة متصلة مع بعضها كتجمع مخلوي وتشكل **خلايا بذرة النطفة نمط B** (Spermatogonia Type B) التـي تتميز بنوى كروية شاحبة.

يطرأ على خلايا بذرة النطفة نمط B انقسام فتيلي نهائي لتنتج خليتين تنمو في الحجم وتصبح **خلايا نطفية أولية** Primary Spermatocytes، وهي خلايا كروية فيها نوى ذات كروماتين حقيقي (الشكل 21-6 و21-7). يتضاعف الـ DNA في الخلايا النطفية الأولية، ويصبح كل صبغي مكوناً من زوج من كروماتيدات شقيقة. تدخل بعدها الخلايا النطفية الأولية انقساماً منصفاً يحدث فيه اقتران للصبغيات المتماثلة وتعابرات جينية وتأشيب DNA (DNA Recom-bination) وينتج عن انقسامين سريعين خلايا ذات صيغة صبغية مفردة. تحتوي الخلايا النطفية الأولية على 46 صبغياً (44 + XY) ، أي صبغيات مضاعفة وDNA يحتوي 4N (يشير حرف N إلى عدد الصبغيات المضاعفة، 23 في الإنسان، أو إلى كمية DNA في هذه المجموعة). تدخل الخلايا بعد تشكلها مباشرة في المرحلة التحضيرية من الانقسام المنصف الأول الذي يستغرق 22 يوماً. إن معظم الخلايا المشاهدة في الشرائح النسيجية في النبيبات الناقلة للمنـي تكون في هذا الطور. الخلايا النطفية الأولية أكبر خلايا السلسلة المولدة للنطاف، تتميز باحتوائها على صبغيات كثيفة جزئياً في مراحل مختلفة من الاقتران وتأشيب الـ DNA (الشكل 21-6).

ينشأ عن الانقسام المنصف الأول نتيجة انفصال الصبغيات المتماثلة خلايا صغيرة تدعى **خلايا نطفية ثانوية** Secondary Spermatocytes (الشكل 21-5 و21-7) تحتوي على 23 صبغياً فقط (22 + X أو 22 + Y). ولكن ما تزال مكونة من شقيقين صبغيين متآخيين وتنخفض كمية DNA إلى 2N، يصعب مشاهدة هذه الخلايا في الشرائح النسيجية للخصية نظراً لقصر فترة حياتها إذ تبقى لفترة قصيرة في الطور البينـي وتدخل في الانقسام المنصف الثانـي. يؤدي انقسام الخلية النطفية الثانوية إلى انفصال الكروماتيدات الشقيقة في كل صبغي وإنتاج خليتين أحادية الصيغة الصبغية تحتوي كل منهما على 23 صبغياً تدعى **أرومة النطفة** Spermatids (الشكل 21-5 و21-6 و21-7). نظراً لعدم حدوث مرحلة S (تصنيع DNA) بين الانقسام المنصف الأول والثاني، تنخفض كمية DNA في كل خلية إلى النصف عند انفصال الكروماتيدات الشقيقة وتتشكل خلايا ذات صيغة صبغية مفردة (1N). ينتج عن إخصاب الخلية البيضية مع النطفة صبغيات مضاعفة ناجمة عن اتحاد الصبغيات الأحادية الصيغة الصبغية وبالتالي عودة الصيغة الصبغية المزدوجة للأنواع الحيوانية إلى الوضع الطبيعي.

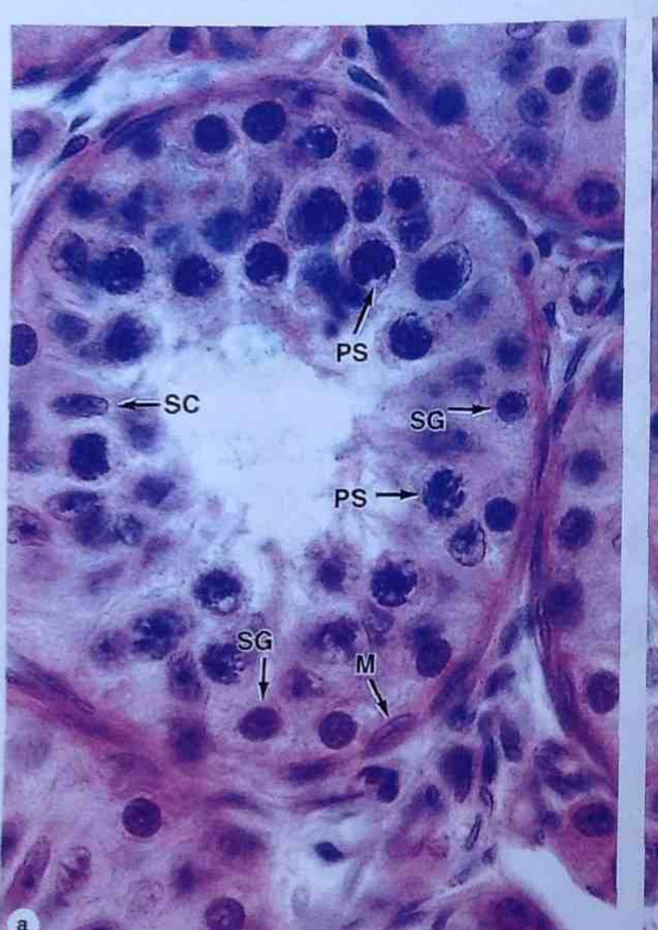
الطبيعة النسيلية للخلايا المنتشة في الذكر
The Clonal Nature of Male Germ Cells

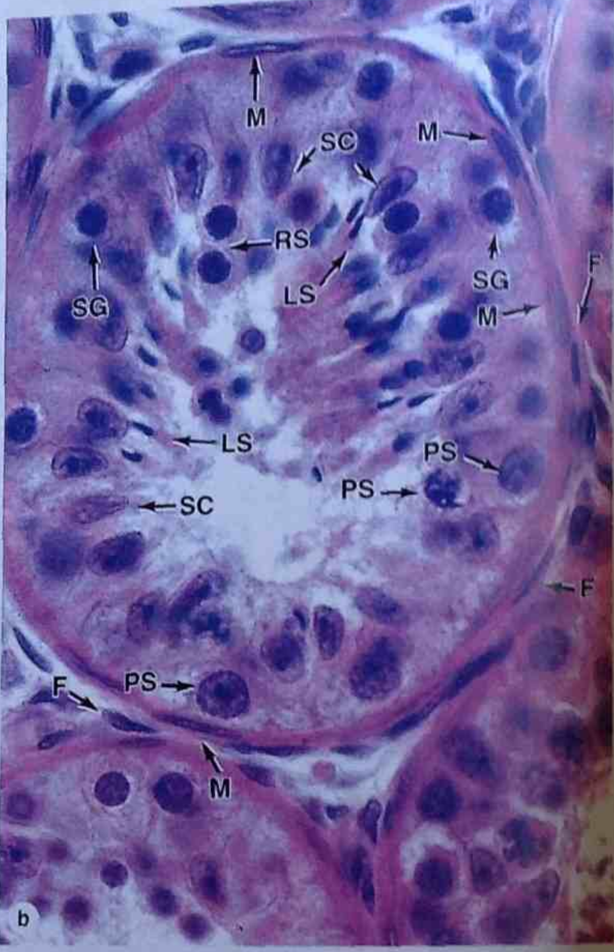
تبقى الخلايا الجذعية الناتجة عن انقسامات خلايا بذرة النطفة نمط A كخلايا منفصلة. من ناحية أخرى، تتحول الخلايا الوليدة بعد العديد من الانقسامات المتعاقبة إلى خلايا سليفة تتميز بحركية خلوية غير كاملة بعد طور الانفصال من الانقسام، وتبقى الخلايا متصلة مع بعضها **بجسور بين خلوية** Intercellular bridges (الشكل 21-7). تؤمن الجسور اتصالات حرة بين الخلايا الناتجة من خلية بذرة نطفية A في أثناء انقسامها الفتيلي والمنصف. إن بعض الخلايا تتنكس دون أن تكمل الإنطاف وبعضها الآخر ينفصل ويبقى ما يقارب 100 خلية مرتبطة خلال فترة الانقسام المنصف. ما يزال الدور الكامل الذي تلعبه هذه **المخلوية المولدة للنطاف** Spermatogenic syncytium غير واضـح إلا أن الجسور الهيولية تسمـح لكـل أرومة نطفية



الشكل 21-5: الإنطاف (تشكل النطفة) **وتكّون النطاف** (تمايز النطفة). **(a)** رسم تخطيطي يبين جزءاً صغيراً من نبيب منوي مع النسيج المحيط به. تتكون ظهارة النبيبات المنوية من مجموعتين من الخلايا: خلايا داعمة أو خلايا سيرتولي وسلسلة الخلايا المولدة للنطاف. تحاط وترتبط الأخيرة بشكل كامل ووثيق مع الخلايا الأسطوانية الداعمة. يوجد بالقرب من الغشاء القاعدي خلايا بذرة النطفة التـــي تنقسم انقساماً فتيلياً لإنتاج العديد من بذرات النطاف والخلايا تخضع لانقسام منصف. تنمو الخلايا الأخيرة وتصبح خلايا نطفية أولية تتوقف في الانقسام المنصف الأول. تنقسم بعدها إلى خلايا نطفية ثانوية تنقسم بدورها مرة أخرى بسرعة لتشكل أرومة نطفية أحادية الصيغة الصبغية تتمايز إلى نطاف. تحدث هذه المراحل الثلاث الأخيرة بالقرب من النهايات القمية لخلايا سيرتولي في لمعة النبيبات. تمثل النقاط الصغيرة اتصال خلايا سيرتولي ارتباطات سادة تشكل جزءاً من الحاجز الدموي الخصوي والتـــي تفتح مؤقتاً عند تحرك الـــخلايا المنتشة عبر هذه المناطق لـــتشكل موصلات جديدة بينها وبين الخلايا الداعمة

بالمشاركة مع هيولى الخلايا المتجاورة. تُزوّد الخلايا أحادية الصيغة بمنتجات جينية كاملة مضاعفة تتضمن بروتينات وRNA مشفرة بجينات على صبغي X أو Y غير موجودة في الخلايا مضاعفة الصيغة. تنفصل الخلايا الإنتاشية في النهاية عن بعضها في أثناء عملية التمايز (الشكل 21-7).

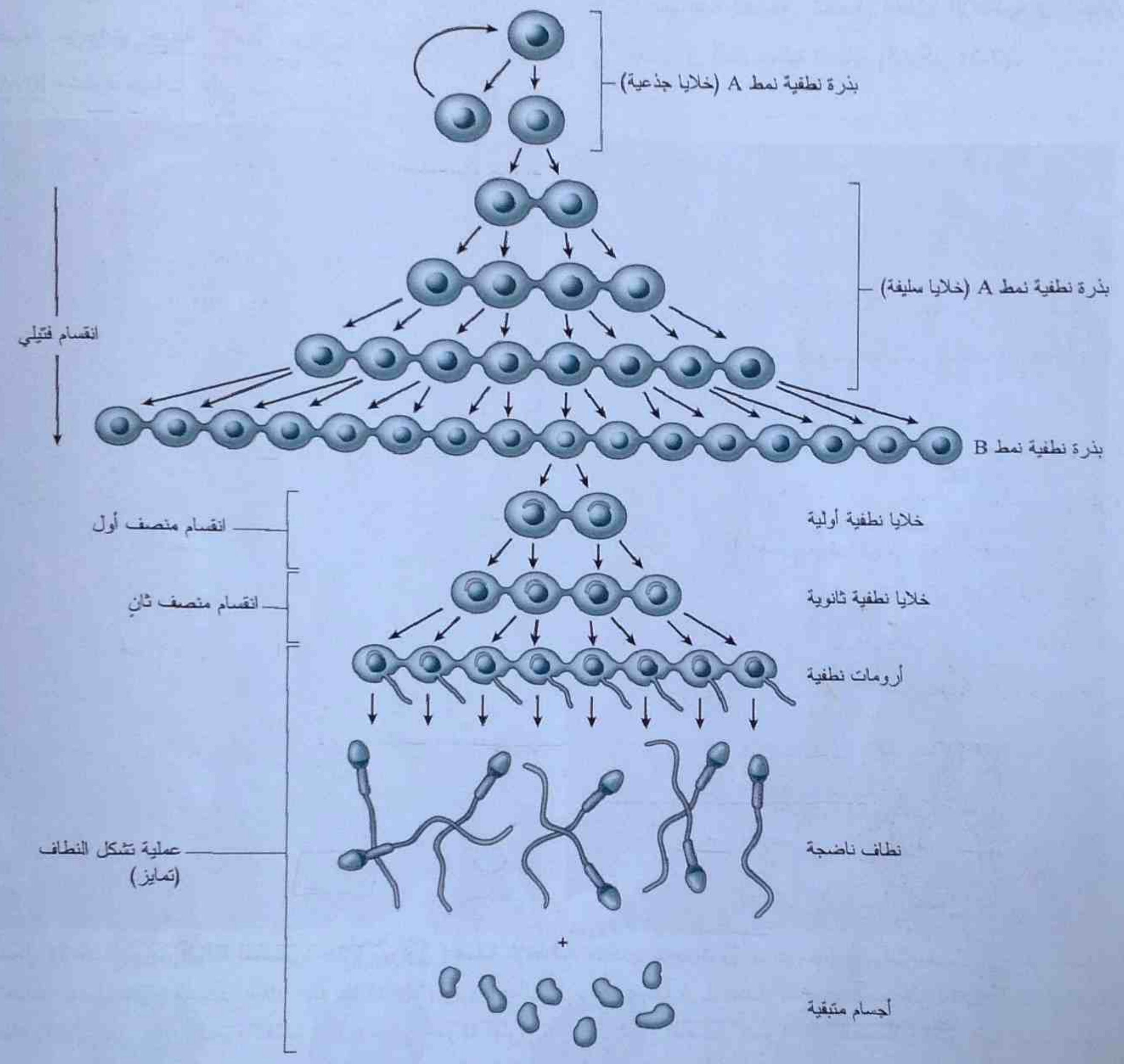




الشكل 21-6: النبيبات الناقلة للمنـــي: خلايا سيرتولي وعملية الإنطاف. مقطعان عرضيان في نبيبات منوية يظهرفيها معظم أنواع خلايا عملية الإنطاف. يوجد خارج النبيبات خلايا شبه عضلية (M) وأرومات ليفية، يوجد داخلياً قرب الغشاء القاعدي العديد من الخلايا الواضحة لبذرة النطفة (SG) وهي خلايا صغيرة تنقسم فتيلياً وتعطي مجموعة خلوية تدخل الانقسام المنصف. تنمو الخلايا المنقسمة ويحصل فيها اقتران صبغي لتصبح خلايا نطفية أولية (PS) تتوقف لمدة ثلاثة أسابيع في المرحلة التحضيرية للانقسام المنصف الأول يتم فيها تأشيب DNA. تعد الخلايا النطفية الأولية أكبر الخلايا المولدة للنطاف وتوجد في جميع المستويات بين الغشاء القاعدي واللمعة. تنقسم كل خلية نطفية أولية إلى خليتين نطفيتين ثانويتين نادراً ما تشاهد في المناطق النسيجية لكونها تخضع لانقسام منصف ثانٍ مباشرة لتشكل أرومتين نطفيتين أحادية الصيغة الصبغية. تتمايز أرومات النطفة دائرية الشكل المتشكلة حديثاً (RS) وتخسر من حجمها لتصبح أرومات نطفية متأخرة (LS) وفي النهاية إلى نطاف شديدة التخصص متحركة. تحدث جميع مراحل الإنطاف وتكّون النطاف في الخلايا المرتبطة بشدة بسطوح خلايا سيرتولي المتاخمة (SC) والتـــي تقوم بالعديد من الوظائف الدعامية. تكبير 750. صبغة H&E.

(تابع لشكل 21-5): للمحافظة على وظيفة الحاجز الخصوي الدموي. تدعى جميع مراحل هذه العملية الإنطاف (تشكل النطفة) ولا تحدث ضمن منطقة صغيرة من النبيب فقط كما هو مبين هنا تخطيطياً.

(b) رسم تخطيطي بين التغيرات الشكلية الرئيسة التـــي تحدث في أرومات النطفة (طلائع النطفة) عندتمايزها. يطلق على هذه العملية تكّون النطاف (تمايز النطفة) وتصبح نطاف شديدة التخصص. تتمثل هذه التغيرات بـــ: تسطح النواة، تشكل الجسيم الطرفي الذي يشبه جسيماً حالاً كبيراً، نمو السوط (الذيل) من الجسم القاعدي، إعادة انتظام المتقدرات في القطعة الوسطى، وتساقط الهيولى غير الضرورية كجسم متبقٍ.



الشكل 21-7: الطبيعة النسيلية لعملية الإنطاف. يوضح المخطط الطبيعة النسيلية للخلايا المنتشة في أثناء عملية الإنطاف. تبقى مجموعة فرعية من خلايا بذرة النطفة A كخلايا جذعية والتـــي تنقسم لإنتاج خلايا جذعية جديدة وخلايا أخرى من بذرة النطفة A تمر بمرحلة تضخيم عابر لتصبح خلايا سليفة للخلايا النطفية. تنقسم هذه الخلايا فتيلياً دون أن تنفصل هيولياً ولكن تبقى هيولى معظم أو جميع الخلايا متصلة مع بعضها بوساطة جسور بين خلوية. تنقسم خلايا بذرة النطفة A فتيلياً مرتين أو ثلاثة أو أكثر وبعدها تتمايز إلى خلايا بذرة نطفة نمط B لتخضع لدورة انتهائية من الانقسام الفتيلي لتشكل خلايا تدخل بعدها الانقسام المنصف وتصبح كخلايا نطفية أولية (كلاهما مبينان في الشكل) تتميز ببقاء هيولاها متصلة. تستمر الجسور بين الخلوية في أثناء الانقسام المنصف الأول والثانـــي ويتم فقدانها بشكل نهائي عندما يكتمل تمايز أرومات النطفة أحادية الصيغة الصبغية وتصبح نطفة (تمايز النطفة). تفقد أرومات النطفة الهيولى الفائضة في أثناء تمايزها كجسم متبق والذي يُبتلع عن طريق خلايا سيرتولي وأي خلية منتشة متنكسة لم تستطع إكمال هذه العملية تتراجع. تسمح حالة الاتصالات بين خلايا بذرة النطفة والنطفة الناتجة عنها باتصال بين خلوي حر وتسهل أيضاً التقدم المنظم في أثناء الانقسام المنصف وتمايز النطاف.

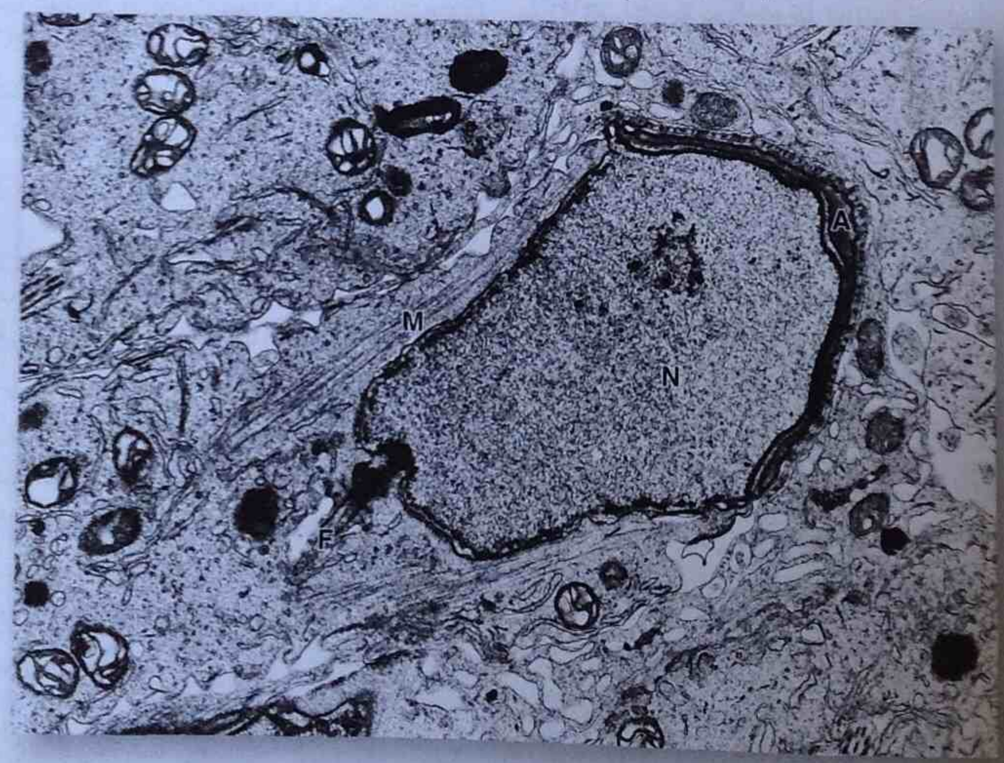
تستغرق الأحداث الخلوية والتغيرات التـــي تحدث بين الانقسام المنصف النهائي لخلايا بذرة النطفة وأرومة النطفة شهرين. لا تتوزع الخلايا المولدة للنطاف بشكل عشوائي في ظهارة النبيبات لكنها تتجمع في مراحل تطورية مختلفة مع بعضها بارتباطات نوعية. تساهم الجسور بين الخلوية في كل مجموعة بتنسيق الانقسام والتمايز.

تكوّن النطاف (تمايز النطاف) Spermiogenesis

تعد المرحلة الأخيرة من إنتاج النطاف إذ تتحول فيها أرومات النطاف إلى نطاف، عالية التخصص تقوم بإيصال DNA الذكري إلى البويضة. لا تحدث أي انقسامات خلوية في أثناء هذا التحول.

تتميز الأرومات النطفية بحجمها الصغير (قطرها 7-8 ميكرون) ونواة أحادية الصيغة الصبغية فيها كروماتين كثيف، تتوضع بالقرب من لمعة النبيبات المنوية (الشكل 21-5 و21-6). تشمل عملية تكون النطاف تشكل جسيم طرفي وتكثف وتطاول النواة وتطور السوط وفقدان كميات كبيرة من الهيولى. ينتج أخيراً نطفة ناضجة تتحرر إلى لمعة النبيبات الناقلة للمنـــي. تمر عملية تكّون النطاف بثلاث مراحل:

- **طور غولجي المبكر** Early Golgi phase تحتوي هيولى أرومات النطاف على جهاز غولجي دائم يتوضع قرب النواة ومتقدرات وزوج مريكزات وجسيمات ريبية ونبيبات من الشبكة الملساء (الشكل 21-5). تتجمع طلائع حويصلات طرفية Proacrosomal vesicles في جهاز غولجي وتلتحم فيما بعد لتشكل قلنسوة طرفية Acrosomal cap وحيدة محاطة بغشاء قريبة من نهاية النواة (الشكل 21-5 و21-8). تهاجر المريكزات إلى موضع قريب من سطح الخلية مقابل الجسم الطرفي المتشكل. يعمل مريكز واحد كجسم قاعدي لتنظيم الخيط المحوري للسوط، الذي له بنية مماثلة للسوط.
- **مرحلة الجسيم الطرفي** Acrosomal Phase تمتد القلنسوة الطرفية أو الجسيم الطرفي ليغطي النصف الأمامي من النواة الكثيفة. يعد الجسم الطرفي Acrosome جسيماً حالاً نوعياً يحتوي العديد من أنزيمات الحلمهة كالهيارولونيديز Hyaluronidase ونيروأمينيديز Neuraminidase وفوسفاتيز حمضـــي Acid phosphatase وبروتيـــز مماثل



الشكل 21-8 أرومة النطفة في مرحلة الجسيم الطرفي من التمايز. صورة بالمجهر الالكترونـــي النافذ لأرومة نطفة في مرحلة الجسيم الطرفي من تمايز النطفة تبين النواة في مركز الخلية (N) نصفها مغطى بجسيم طرفي رقيق مشتق من جهاز غولجي (A). السوط (F) الذي يمكن مشاهدته صادراً من الجسيم القاعدي بالقرب من النواة في الطرف المقابل للجسيم الطرفي. تحيط حزمة أسطوانية من نبيبات دقيقة وخيوط أكتين تدعى الطُويق (M) تحيط بالنواة خلف الجسيم الطرفي. الطُويق هي بنية مؤقتة تنتقل فيها الحويصلات والمتقدرات والكيراتينات إلى موضعها عند تطاول أرومة النطفة في أثناء التحضير للنضج النهائي. تحاط أرومة النطفة بشكل كامل بخلية سيرتولي. تكبير 7500.

لنشاط التربسين Protease trypsin-like activity يدعى **أكروسين** Acrosin. تُحرر هذه الأنزيمات عند اصطدام النطاف بالبويضة ويلتحم الغشاء الخارجي للجسم الطرفي بالغشاء البلازمي للنطفة. تقوم هذه الأنزيمات بتفكيك خلايا الإكليل المشع وهضم النطاق الشفاف، وكلا البنيتين تحيط بالبويضة (الفصل 22). هذه العملية أي تفاعل الجسيم الطرفي تعد من أولى الخطوات في الإخصاب.

في أثناء هذه المرحلة أي تمايز النطاف تصبح نواة أرومة النطفة متجهة باتجاه قاعدة خلايا سيرتولي وتبرز الخيوط المحورية باتجاه لمعة النبيبات الناقلة للمنـــي (الشكل b6-21). بالإضافة لذلك تصبح النوى أكثر تطاولاً والكروماتين أكثر تكثفاً وتُستبدل الهيستونات في الجسيمات النووية ببتيدات صغيرة قاعدية تدعى بروتامينات Protamines. يستمر نمو السوط. تتجمع المتقدرات حول الجزء الدانـــي من السوط مشكلة منطقة سميكة تعرف **القطعة الوسطى** Middle piece وهي المنطقة التـــي تُولد الـــ ATP لتحريك السوط (الشكل 5-21). كما هو الحال في الأهداب فإن حركة السوط ناتجة عن تفاعلات النبيبات الدقيقة وATP والدينين Dynein، بروتين له نشاط ATPase.

التطبيق الطبي

تتميز متلازمة انعدام الحركة الهدبية عند الرجال بانعدام حركة النطاف وبالتالي العقم نظراً لغياب بروتين الدينين أو بروتينات أخرى ضرورية لحركة الأهداب والسياط في خلايا الشخص المصاب. تتزامن هذه المتلازمة مع التهاب تنفسي مزمن نظراً لشلل في الحركة الهدبية للخيوط المحورية للظهارة التنفسية.

- **طور النضج** Maturation phase في أثناء طور النضج النهائي تتساقط الهيولى غير الضرورية كجسم متبقٍ Residual body من كل نطفة وتبتلع من قبل خلايا سيرتولي. بعدها تتحرر النطاف الناضجة إلى لمعة النبيب (الشكل 5-21).

خلايا سيرتولي Stertoli Cell

يعود تسميتها إلى العالم Enrico Stertoli (1842-1910) الذي أظهر أهميتها الوظيفية في الخصية. هي خلايا أسطوانية أو هرمية الشكل وتحيط بسلسلة الخلايا المولدة للنطاف وتعمل كخلايا داعمة أو خلايا حاضنة. تلتصق قواعدها بالصفيحة القاعدية وتمتد نهايتها لتبرز في لمعة النبيبات. يصعب تمييز حدود خلايا سيرتولي بالمجهر الضوئي لكثرة الاستطالات الجانبية المحيطة بالخلايا المولدة للنطاف (الشكل 5-21). كل خلية سيرتولي واحدة تقدم الدعم لـــ 30-50 خلية منتشة في مراحل تطورية مختلفة. تبدو خلايا سيرتولي بالمجهر الإلكترونـــي غزيرة بالشبكة الملساء وبعض من الشبكة الخشنة وأجهزة غولجي المتطورة جداً مع العديد المتقدرات والجسيمات الحالة وتبدو النواة متطاولة ومثلثية فيها العديد من التجعدات والقليل من الكروماتين المغاير ونوية واضحة (الشكل 6-21).

ترتبط خلايا سيرتولي المتجاورة مع بعضها بارتباطات محكمة السد في الجزء القاعدي والجانبـــي من الخلية مشكلة **الحاجز الخصيوي الدموي** Blood-testis barrier في ظهارة النبيبات الناقلة للمنـــي، ويُعد من أكثر الحواجز النسيجية-الدموية متانةً في الثدييات. هذا الحاجز الفيزيائي يُعد جزءاً من جهاز يمنع الهجمات المناعية الذاتية ضد الخلايا النطفية والتـــي تظهر لأول مرة بعد فترة طويلة من نضج الجهاز المناعي بعد تشكل جهاز التحمل المناعي الذاتـــي المركزي. تتوضع خلايا بذرة النطفة في **حيز قاعدي** Basal compartment أسفل الارتباطات السادة الذي يفتح إلى نسيج خلالي وعائي يحتوي على لمفاويات وخلايا مقدمة للمستضدات. في مرحلة مبكرة من الانقسام المنصف، تقوم الخلايا النطفية الجديدة بتمزيق مؤقت للجزيئات الالتصاقية الخلوية في معظم الارتباطات القاعدية وتبنـــي ارتباطات جديدة مؤقتة بين المعقدات الالتصاقية في أغشيتها مع الموجودة في خلايا سيرتولي وتتحرك إلى **الحيز مجاور اللمعي** Adluminal compartment دون حدوث خلل في الحاجز الدموي الخصوي. تلتصق الخلايا النطفية وأرومات النطفة بشدة مع خلايا سيرتولي وتتوضع ضمن انغمادات عميقة في الأغشية الجانبية والقمية للخلايا فوق الحاجز الدموي

الخصوي. إن حركة الخلايا المولدة للنطاف بين الخلايا الداعمة مع المُحافظة على الارتباطات السادة بين جميع الخلايا عملية مثيرة الانتباه عند التذكر بأن الخلايا المنتشة تبقى مرتبطة بجسور بين خلوية. مع تطور ذيل السوط في أرومة النطفة فهي تبدو كخصل تمتد من النهايات القمية لخلايا سيرتولي. تتصل وترتبط خلايا سيرتولي مع بعضها أيضاً بارتباطات فضوية تؤمن الارتباط الشاردي وتنظيم التغيرات المؤقتة في الارتباطات السادة وتنسيق دورة حياة خلايا ظهارة النبيبات الناقلة للمنـــي آنفة الذكر.

تقوم خلايا سيرتولي بالعديد من الوظائف النوعية في ظهارة النبيبات الناقلة للمنـــي وأهمها:

- **حماية ودعم وتغذية الخلايا النطفية المتطورة**: يفصل الحاجز الدموي الخصوي خلايا بذرة النطفة وأرومات النطاف والنطاف عن البروتينات البلازمية والمواد الغذائية، تعتمد خلايا بذرة النطفة على خلايا سيرتولي للتكاثر والانتقال إلى اللمعة المليئة بالمواد الاستقلابية والعوامل الغذائية كالبروتين الناقل للحديد ترانسفيرين لذا تقدم خلايا سيرتولي الحماية لخلايا بذرة النطفة من المكونات المناعية في البلازما وتقدم أيضاً العوامل البلازمية الضرورية لنموها وتمايزها.
- **إفراز صماوي وخارجي**: تفرز خلايا سيرتولي باستمرار سائل في النبيبات الناقلة للمنـــي ينقل النطاف باتجاه القنوات التناسلية وتقوم بإفراز مواد غذائية **وبروتين رابط للأندروجين** Androgen Binding Protein (ABP) يساهم في جعل مستويات هرمون التستوستيرون مركزة لضرورة تكّون (تمايز) النطاف تحت إشراف هرمون FSH. يتمثل الإفراز الصماوي بإفراز هرمون الاستراديول الستيروئيدي المشتق من التستوستيرون وبروتين سكري ذو وزن جزيئي 39 كيلودالتون يدعى **إنهيبين** Inhibin الذي يعتبر جزءاً من عروة التغذية الرجعية في الغدة النخامية الذي يثبط تصنيع وتحرير FSH في النخامى الغدية. تفرز خلايا سيرتولي في الجنين بروتين سكري ذو وزن جزيئي 140 كيلودالتون يدعى **المادة المثبطة للمولرين** Mullerian-Inhibiting Substance (MIS) الذي يؤدي إلى تراجع وضمور قنوات مولر (قناة الكلية الجنينية المتوسطة الإضافية) ودون هذه المادة تبقى قناة مولر وتصبح جزءاً من الجهاز التناسلي الأنثوي.
- **البلعمة**: في أثناء تكّون النطاف تنسلخ الهيولى الزائدة من أرومات النطاف كأجسام متبقية ويتم بلعمتها وهضمها بالجسيمات الحالة في خلايا سيرتولي. لا تعود أي بروتينات من النطفة إلى الحاجز الدموي الخصوي.

التطبيق الطبي

ينتج عن تكون النطاف بروتينات نطفية نوعية. بما أن النضج الجنسي يحدث بعد فترة طويلة من تطور الكفاءة المناعية لذا فإن النطاف المتمايزة يمكن التعرف عليها كجسم غريب يحفز رد فعل مناعي وتضرر الخلايا المنتشة. ينظم الحاجز الدموي الخصوي مع العديد من الآليات المختلفة تشكيل بيئة مناعية تحملية موضعية لمنع التفاعلات بين النطاف المتطورة والجهاز المناعي من خلال منع عبور الغلوبلينات المناعية إلى النبيبات المنوية، وهو مسؤول عن ضعف الخصوبة في الذكور الذين تحتوي مصولهم الدموية مستويات عالية من أضداد ضد مستضدات النطفة.

النسيج الخلالي Interstitial tissue

يعد مصدر الهرمونات الذكرية. تمتلئ المسافات الموجودة بين النبيبات الناقلة للمنـــي بنسيج ضام يحتوي على خلايا بدينة وبلاعم وأعصاب وأوعية لمفاوية ودموية تتضمن شعيرات دموية مثقبة. خلال البلوغ تصبح **الخلايا الخلالية أو خلايا لايديغ** Interstitial or Leydig, cells واضحة تماماً كخلايا دائرية أو مضلعة فيها نوى مركزية وهيولى آيوزينية غنية بقطيرات شحمية صغيرة (الشكل 21-4). تفرز هذه الخلايا الهرمون الذكري التستوستيرون Testosterone المسؤول عن تطور الصفات التناسلية الذكرية الثانوية. يُصنع التستوستيرون بوساطة أنزيمات موجودة في المتقدرات والشبكة الملساء شبيهة بالآلية التـــي تتم في خلايا قشرة الكظر.

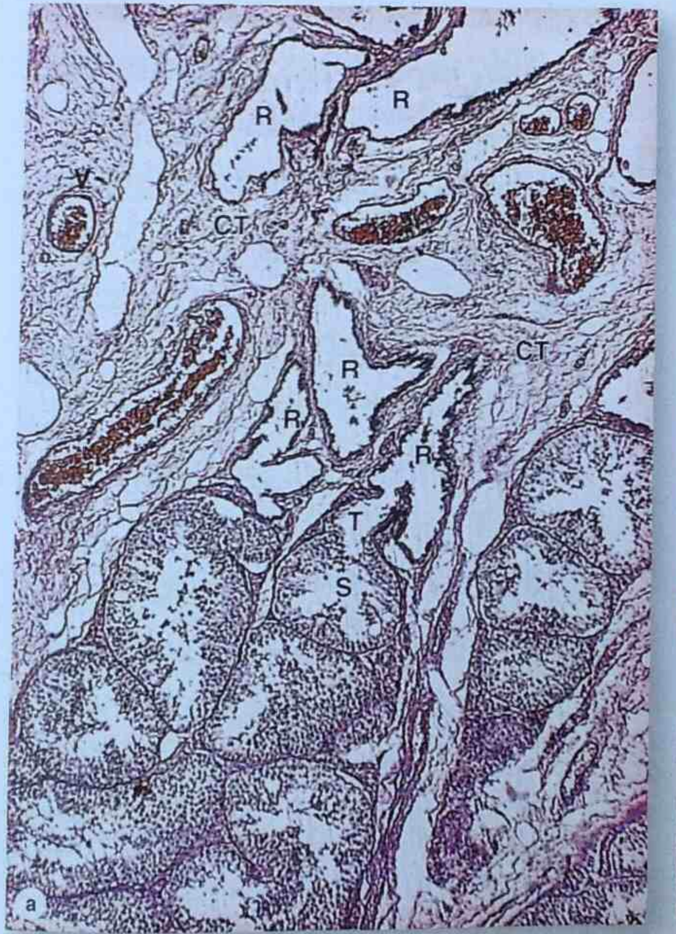
تستجيب خلايا سيرتولي لتنبيه الهرمون المنبه للجريبات

FSH ويحفز الهرمون المُلَوِتن LH النخامي والذي يدعى أيضاً الهرمون المنبه للخلايا الخلالية Interstitial cell stimulating hormone (ICSH) إفراز التستوستيرون من الخلايا الخلالية. يبدأ تصنيع التستوستيرون في مرحلة النضج الجنسي عندما يبدأ الوطاء بإنتاج الهرمون المحرر للهرمون المنبه للغدد التناسلية (غونادوتروبين). في أثناء المرحلة الجنينية المتأخرة يحفز (غونادوتروبين المشيمي) الخلايا الخلالية لتصنيع التستوستيرون اللازم لتطور القنوات والأجزاء الأخرى من الجهاز التناسلي الذكري. تبقى هذه الخلايا الخلالية الجنينية نشيطة للغاية بين الشهر الثالث والرابع من الحمل ثم تضمر وتصبح خلايا ساكنة تشبه الأرومات الليفية حتـــى البلوغ عندها تقوم بتصنيع التستوستيرون استجابة للغونادوتروبين النخامي.

القنوات داخل الخصية Intratesticular Ducts

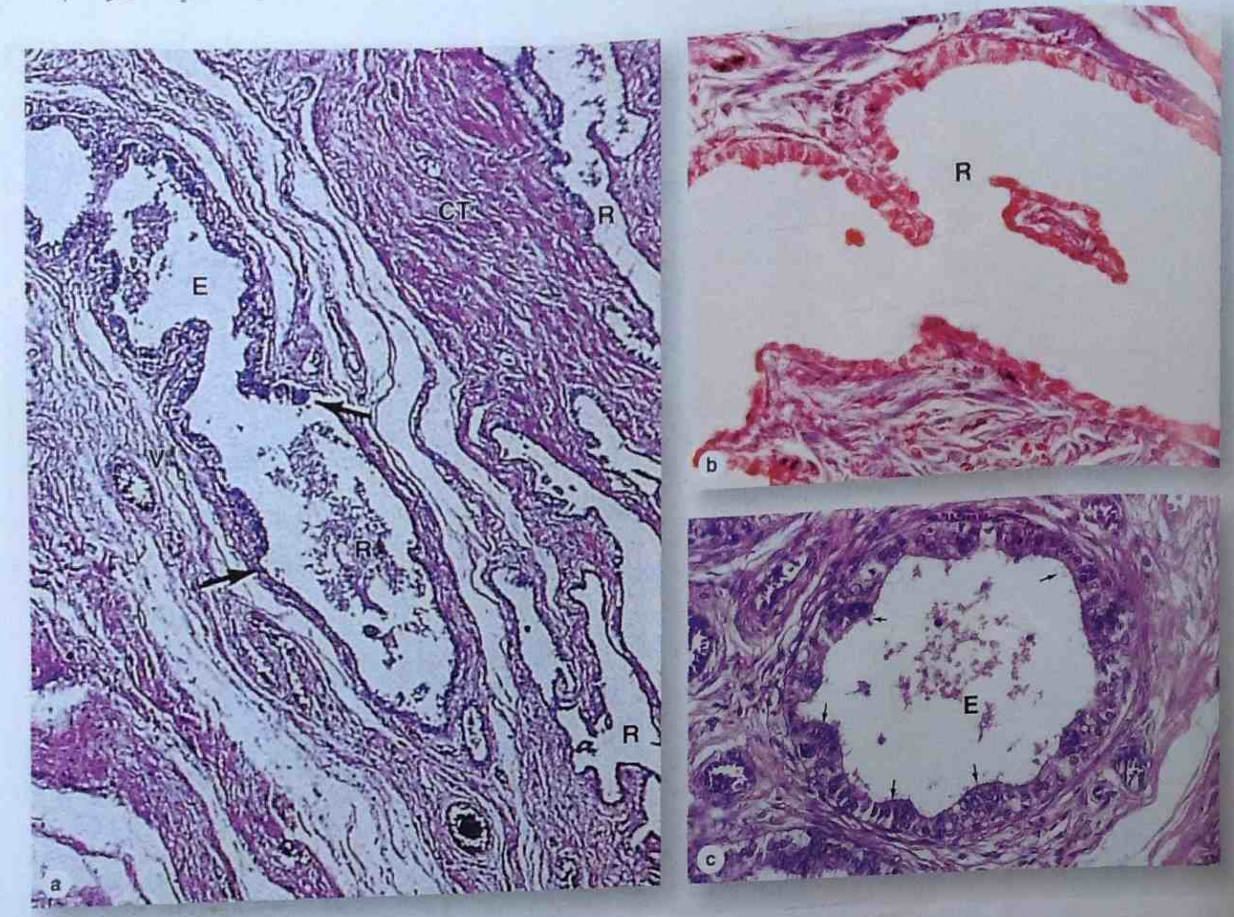
تشمل القنوات داخل الخصية **النبيبات المستقيمة** Tubuli recti (straight tubules) و**الشبكة الخصوية** Rete testis و**القُنَيَّات الصادرة** Ductuli efferentes (الشكل 21-2). تقوم هذه القنوات بنقل النطاف والسائل من النبيبات الناقلة للمنـــي إلى القناة البربخية.

معظم النبيبات الناقلة للمنـــي ملتفة، يتحد كلا نهايتيها بالشبكة الخصيوية بوساطة نبيبات مستقيمة قصيرة تتصف بفقدانها التدريجي للخلايا المولدة للنطاف، ويبطن الجزء الأولي من النبيبات المستقيمة بخلايا سيرتولي فقط بينما يبطن الجزء الأساسي منها بخلايا مكعبة مدعومة بغمد من نسيج





الشكل 21-9: النبيبات المستقيمة والشبكة الخصيوية. (**a**) صورة مجهرية تبين عروة طويلة من نبيب منوي (S) ينتهي بنبيب قصير مستقيم (T) يدعى النبيب المستقيم. تكبير 120، صبغة H&E. (**b**) تكبير أعلى لمنطقة التحول إلى نبيب مستقيم (T) مبطن بالعديد من خلايا سيرتولي وخلوه من الخلايا المنتشة. تنتهي جميع النبيبات المستقيمة إلى الشبكة الخصوية (R)، وهي شبكة من قنوات متفاغرة مغموسة على طول الأوعية الدموية (V) في النسيج الضام (CV) لمنصف الخصية. تبطن قنوات الشبكة الخصوية بظهارة مكعبة بسيطة. تكبير 300. صبغة H&E.



الشكل 21-10: الشبكة الخصيوية والقُنيات الصادرة. (**a**) صورة مجهرية تبين انتهاء قنوات الشبكة الخصيوية (R) بالقُنيات الصادرة (E). لاحظ التحول من الشبكة الخصيوية إلى قنية صادرة (أسهم) وأوعية دموية (V) في النسيج الضام في منصف الخلية (CT)، تكبير 150، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية تبين ظهارة مكعبة بسيطة مبطنة للشبكة الخصيوية (R) صبغة ثلاثي كروم مالوري. تكبير 350. (**c**) تبطن القنيات الصادرة (E) بظهارة بسيطة تتميز بشكلها الإسكالوبي (مروحة) في المقطع ومكونة من بقع من خلايا مكعبة تحتوي غيبات تمتص الماء متناوبة مع بقع من خلايا طويلة ذات أهداب. تساهم هذه الظهارة بالإضافة إلى النشاط التقلصي للطبقة العضلية الرقيقة حول القنيات الصادرة في جريان السائل المنوي باتجاه البربخ. تكبير 350، صبغة H&E.

ضام كثيف (الشكل 21-a4 و21-9). تفضي النبيبات المستقيمة محتوياتها في الشبكة الخصوية، وهي شبكة شديدة التفاغر مكونة من قنوات مبطنة بظهارة مكعبة مغموسة في النسيج الضام لمنصف الخصية (الشكل 21-9).

تفضي الشبكة الخصوية إلى نحو 20 **قُنية صادرة** مبطنة بظهارة مكونة من مجموعات من خلايا مكعبة غير مهدبة متناوبة مع خلايا طويلة مهدبة مما يعطي الظهارة شكلاً شبيهاً بالسكالوب (المروحة) (الشكل 21-c10). تمتص الخلايا غير المهدبة معظم السائل المفرز من النبيبات الناقلة للمنـــي. هذا الامتصاص ونشاط الخلايا المهدبة يؤدي إلى جريان السائل جارفاً معه النطاف إلى البربخ. يشاهد طبقة رقيقة من العضلات الملساء ملتفة دائرية الاتجاه حول الصفيحة القاعدية للخلايا الظهارية والتـــي تساعد في حركة النطاف. تنتهي القُنيات الصادرة في قناة البربخ.

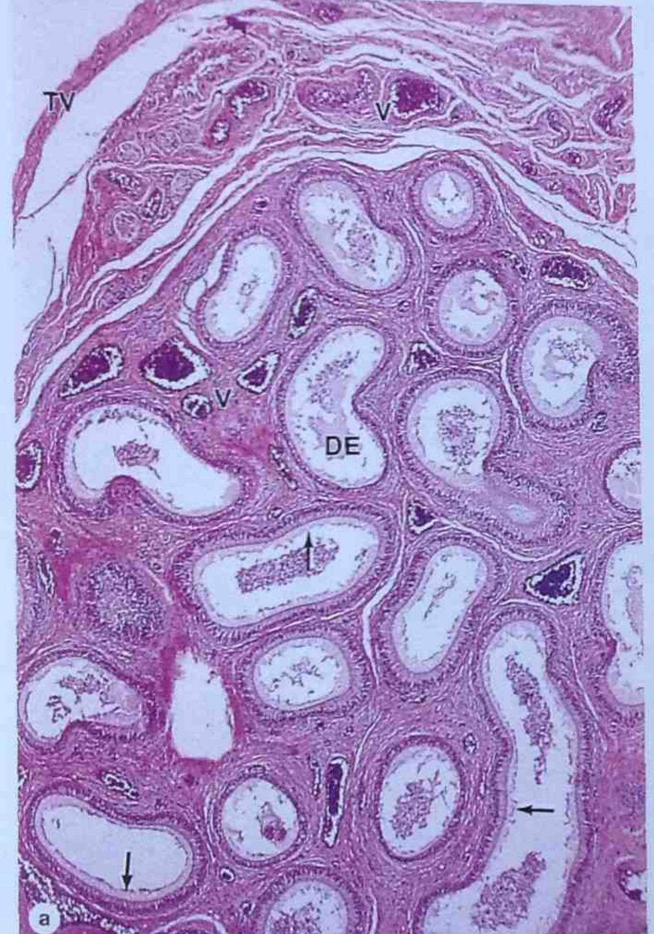
القنوات التناسلية الإفراغية

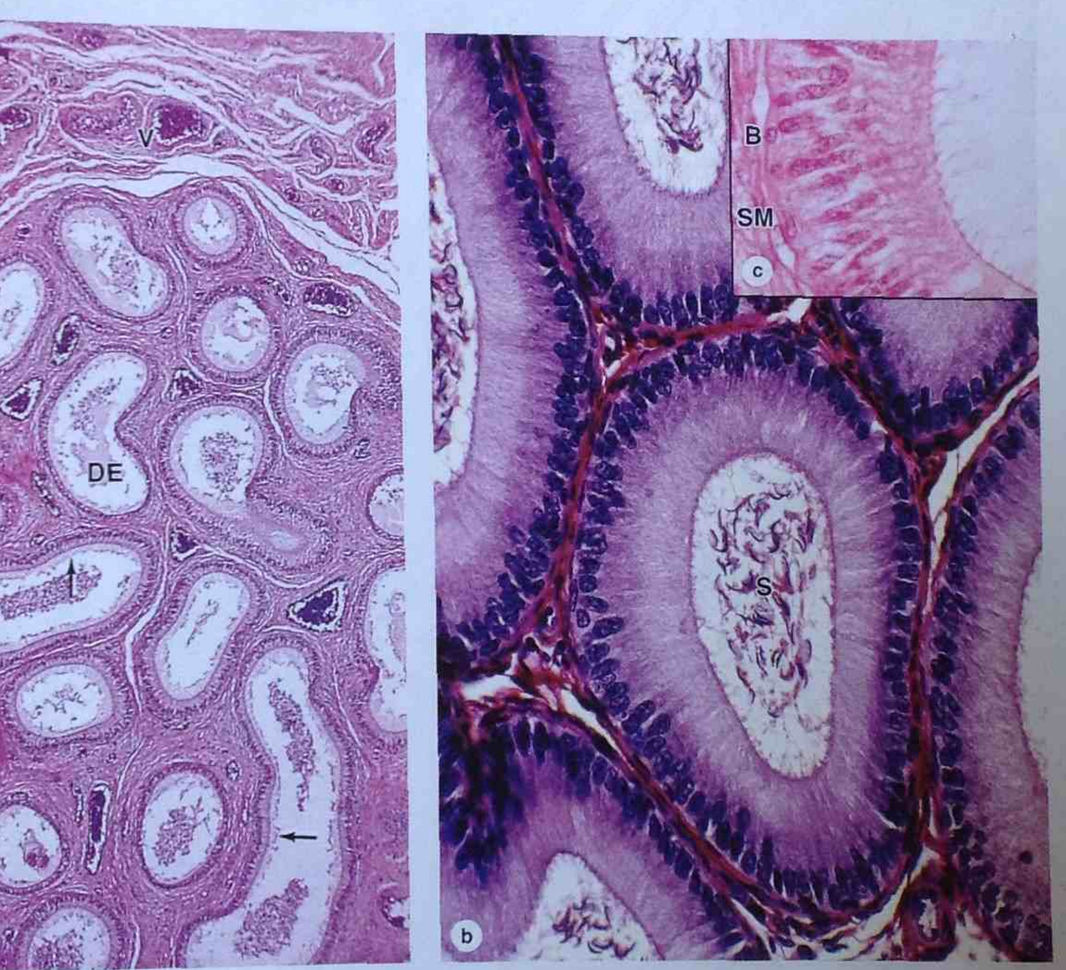
Excretory Genital Ducts

تشمل القنوات التناسلية الإفراغية: القناة البربخية Ductus epididymidis والقناة الناقلة للنطاف Ductus (vas) deferens والإحليل Urethra وتقوم بنقل النطاف من البربخ إلى القضيب في أثناء القذف.

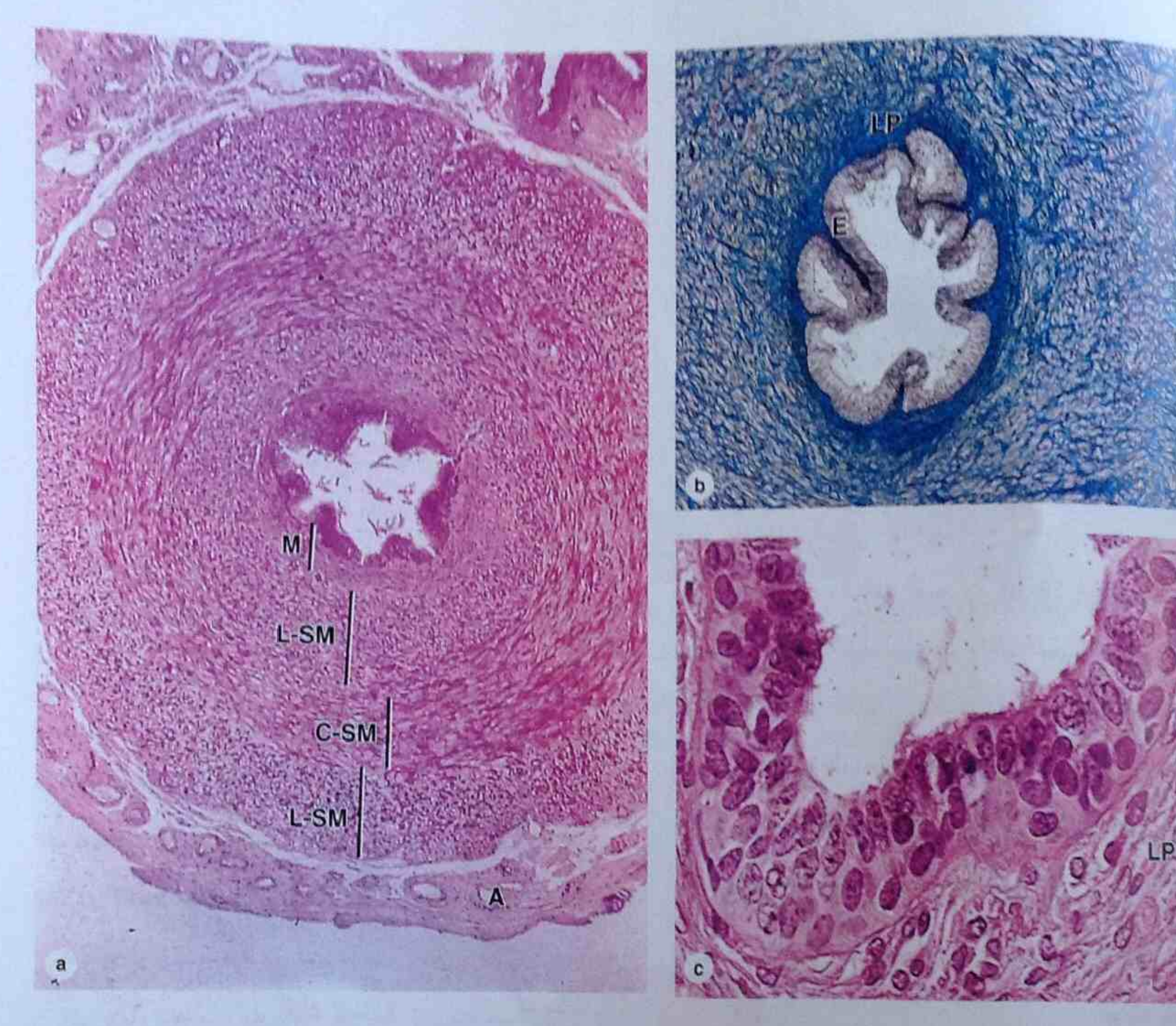
القناة البربخية Ductus epididymidis أنبوب مفرد شديـــد الالتفاف بطـــول 4-5م. تشكـــل القناة مع المحفظة

الضامة الغنية بالأوعية الدموية المحيطة بها رأس وجسم وذيل البربخ المتوضعة على طول الجوانب العلوية والخلفية لكل خصية. تُختزن النطاف في البربخ وتكتسب العديد من الخواص النهائية التي تشمل الحركة والمستقبلات الغشائية لبروتينات النطاق الشفاف ونضج الجسيم الطرفي والقدرة على الإخصاب. تتحد القنيات الصادرة في رأس البربخ وتفتح على **القناة الناقلة للنطاف** في ذيل البربخ. تُبطن القناة البربخية بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مكونة من خلايا دائرية قاعدية وخلايا أسطوانية لها زغيبات طويلة متفرعة غير منتظمة تدعى الأهداب الساكنة (الشكل 21-11). تمتص الخلايا الظهارية في القناة البربخية الماء وتشارك في التهام وهضم الأجسام المتبقية Residual bodies الناجمة عن تكوّن النطاف. تدعم هذه الخلايا بصفيحة قاعدية وتحاط بخلايا عضلية ملساء، تساهم تقلصاتها التمعجية بتحرك النطاف على طول القناة وتحاط العضلات الملساء بنسيج ضام رخو غني بالشعيرات الدموية.





الشكل 21-11: البربخ. (**a**) يحتوي البربخ على قناة شديدة الالتفاف طويلة تختزن النطاف مؤقتاً وتخضع خلالها لمراحل النضج النهائية المطلوبة لجعلها قادرة على إخصاب البيضة. تحاط قناة البربخ (DE) بنسيج ضام يحتوي على العديد من الأوعية الدموية (V) وتغطى بمحفظة وغلالة غمدية (TV). تبطن القناة بظهارة أسطوانية مطبقة موهمة تحتوي على أهداب ساكنة (أسهم)، الخلايا الأسطوانية طويلة جداً لها أهداب ساكنة (مجسمة) طويلة جداً في رأس البربخ وينخفض كلاهما تدريجياً باتجاه الذيل. تكبير 140، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية بتكبير عال لـ (**a**) لقناة بربخية محاطة بطبقة عضلية ملساء رقيقة دائرية، ووجود النطاف (S) في لمعة القناة. تصبح العضلات الملساء أكثر سماكة نتيجة تشكل تطوّر طبقة عضلية ملساء طولانية في جسم وذيل البربخ. تكبير 400، صبغة H&E (**c**) مقطع آخر يظهر العضلات الملساء (SM) وجدار القناة يظهر نوعين غزيرين من الخلايا في الظهارة: خلايا رئيسة طويلة لها أهداب ساكنة وخلايا قاعدية (B) صغيرة تستند على صفيحة قاعدية. يمكن مشاهدة بلاعم ولفاويات داخل ظهارية في القناة البربخية. تكبير 500، صبغة H&E.



الشكل 21-12: القناة الناقلة للنطاف. تنقل القناة الناقلة الموجودة في الحبل المنوي النطاف من البربخ في أثناء عملية القذف. (**a**) صورة مجهرية لمقطع عرضي في القناة الناقلة للنطاف مكونة من غشاء مخاطي (M) وعضلية سميكة بطبقات داخلية وخارجية عضلية طولانية التوضع (L-SM) وطبقة وسطى دائرية التوضع (C – SM) وغلالة برانية (**A**). إن الطبقة العضلية متخصصة لتحريك النطاف بتقلصاتها التمعجية القوية في أثناء عملية القذف. تكبير 60، صبغة H&E. (**b**) تكثر في الصفيحة الخاصة (LP) ألياف مرنة وتظهر في الظهارة المبطنة (E) طيات طولانية. تكبير 150 صبغة ثلاثي كروم مالوري. (**c**) تكبير عال للمخاطية تبين ظهارة مطبقة موهمة فيها خلايا قاعدية والعديد من الخلايا الأسطوانية، مع القليل من الأهداب الساكنة (المجسمة). تكبير 400، صبغة H&E.

القناة الناقلة Ductus (vas) deferens أنبوب مستقيم له جدار عضلي سميك يستمر باتجاه الأمام حتـــى الإحليل البروستاتـــي وينتهي به (الشكل 21-1). يتميز بلمعة ضيقة وطبقة عضلية ملساء سميكة (الشكل 21-12). تحتوي المخاطية على طيات طولانية مبطن معظم طولها بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة ذات أهداب ساكنة Stereocilia. الصفيحة الخاصة غنية بالألياف المرنة وتتكون الطبقة العضلية السميكة للغاية من داخلية وخارجية طولانية التوضع ووسطى دائرية. تؤدي التقلصات التمعجية الشديدة لهذه العضلات في أثناء عملية القذف إلى طرح النطاف.

تشكل القناة الناقلة للنطاف جزءاً من الحبل المنوي الذي يشمل الشريان الخصوي والضفيرة الوريدية (ضفيرة محلاقية) Pampiniform plexus وأعصاب (الشكل 21-2). تتوسع القناة الناقلة للنطاف بعد عبورها فوق المثانة وتشكل منطقة يطلق عليها **الأمبولة** (المجل) Ampulla (الشكل 21-1) والتـــي تتميز بظهارة سميكة ذات طيات كثيفة. في الجزء النهائي للأمبولة، تتحد الحويصلات المنوية مع القناة الناقلة للنطاف. من هنا تدخل القناة غدة الموثة وتفتح على **الإحليل الموثي**. تدعى القطعة الداخلة في البروستات **القناة الدافقة** Ejaculatory duct. تـــتواصل الطبقة المخاطية للقناة الناقلة

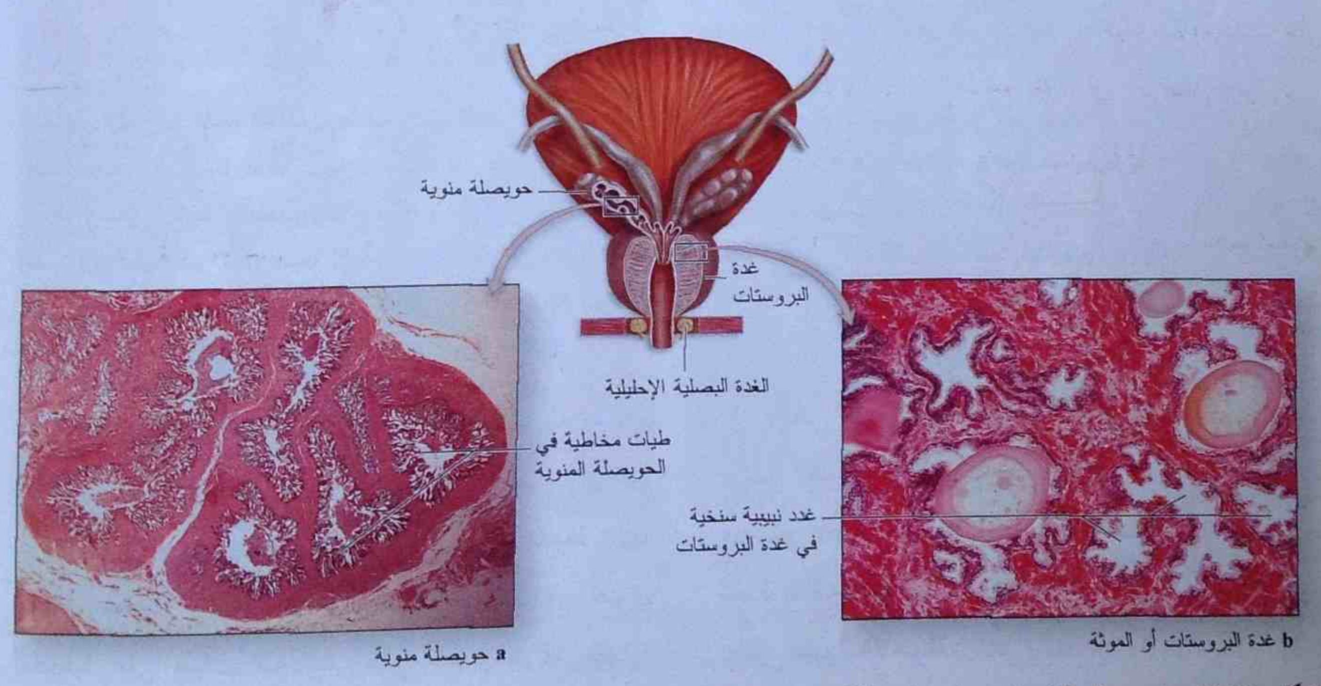
بالقناة الدافقة ولكن تختفي الطبقات العضلية بعد الأمبولة.

الغدد الملحقة Accessory glands

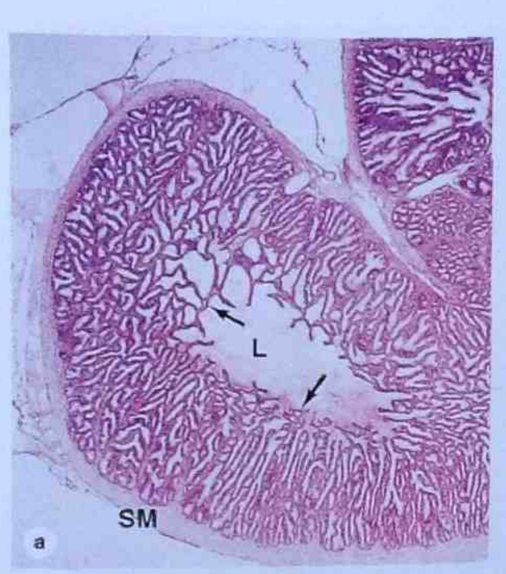
تنتج الغدد الملحقة مفرزات تضاف للنطف خلال القذف لتشكيل السائل المنوي الضروري للتناسل. تشمل الغدد التناسلية الملحقة **الحويصلات المنوية والبروستات والغدد الإحليلية البصلية** (الشكل 21-13).

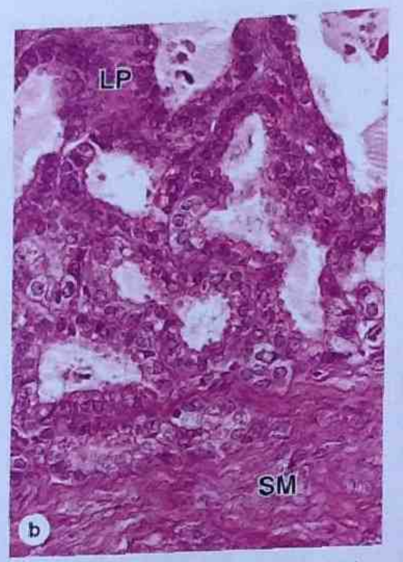
تتكون **الحويصلات المنوية** Seminal vesicles من أنابيب شديدة الالتفاف بطول 15 سم لكل منها. تُظهر المخاطية عدداً كبيراً من الطيات الدقيقة والمعقدة التـــي تملأ معظم اللمعة (الشكل 21-14). تغطى الطيات بظهارة أسطوانية بسيطة أو مطبقة كاذبة غنية بالحبيبات الإفرازية. الصفيحة الخاصة تحتوي على ألياف مرنة وتحاط بعضلات ملساء مكونة من طبقتين داخلية دائرية وخارجية طولانية. الحويصلات المنوية غدد خارجية الإفراز تنتج مفرزات لزجة صفراء كسكر الفركتوز Fructose والسيترات والأينوسيتول Inositol والبروستاغلاندينات Prostaglandins ومولد الفيبرين Fibrinogen وأنزيمات وبروتينات أخرى. تشكل مكونات السائل المنوي نحو 70% من السائل المقذوف إذ تؤمن مصادر الطاقة للنطاف وتخثر المنـــي Semen بعد القذف وتؤثر على نشاط مجرى التناسل الأنثوي. يعتمد النشاط الإفرازي وارتفاع الظهارة في الحويصل المنوي على المستويات المناسبة لهرمون التستوستيرون.

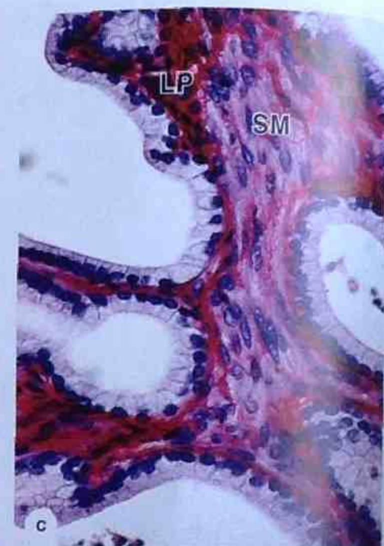
غدة البروستات (الموثة) prostate gland عضو كثيف يحيط بالإحليل أسفل المثانة تتراوح أبعادها 2 × 3 × 4 سم وتزن 20 غ. البروستات تجمع من 30-50 غدة نبيبية سنخية متفرعة تُحاط كلياً بنسيج داعم ليفي عضلي مغطى بمحفظة. تنتظم الغدد في طبقات مركزية التوضع حول الإحليل: الطبقة الداخلية **غدد مخاطية** والوسطى **غدد تحت مخاطية** والطبقة الخارجية فيها **غدد أساسية** (الشكل 21-15). قد تتحد القنوات الغدية للغدد المفرزة إلا أن جميعها



الشكل 21-13: الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري. يوجد ثلاث مجموعات من الغدد المتصلة بالقناة الناقلة للنطاف أو الإحليل: زوج من الحويصلات المنوية والموثة وزوج من الغدد الإحليلية البصلية. يساهم النموذجان الأوليان من الغدد في تشكيل الجزء الرئيس من السائل المنوي بينما تنتج الموثة والغدد الإحليلية البصلية إفرازات تعمل على تزليق الإحليل قبل عملية القذف. (**a**) صورة مجهرية تبين طيات المخاطية المميزة في الحويصلات المنوية. تكبير 25، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية تبين الصفات المميزة للغدد النبيبية السنخية للموثة. تكبير 80، صبغة H&E.





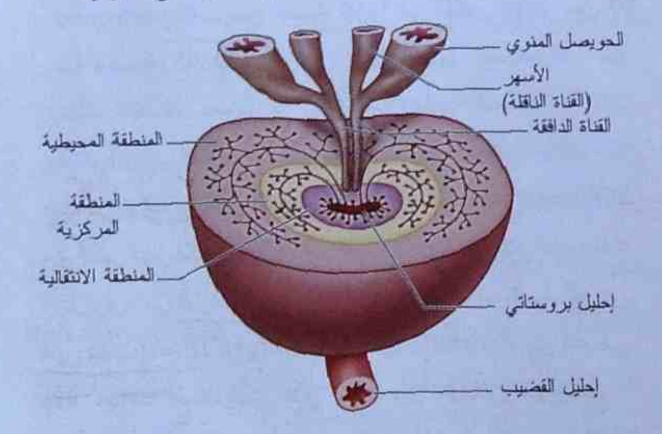


الشكل 21-14: الحويصلات المنوية. زوج من الغدد خارجية الإفراز تفرز معظم السائل المنوي بما فيها المواد المغذية للنطاف. (**a**) صورة مجهرية بالتكبير المنخفض تظهر أن كل حويصل منوي مكون من قناة شديدة الالتفاف محاطة بطبقتين من عضلات ملساء (SM) تعمل على طرح المحتويات اللمعية في أثناء عملية القذف. تبدي المخاطية طيات أولية وثانوية وثالثية رفيعة (أسهم) تعطي اللمعة (L) الشكل المميز. تكبير 20. صبغة H&E. (**c, b**) تظهر الصورتان المجهريتان احتواء الطيات على عضلات ملساء (SM) مغطاة بصفيحة خاصة رقيقة (LP) وظهارة. الخلايا الظهارية أسطوانية بسيطة أو أسطوانية مطبقة موهمة يختلف نشاطها وتوضعها في الغدة وتحتوي على قطيرات شحمية وحبيبات إفرازية وليبوفوشين. كلاهما تكبير 300، b صبغة H&E وc: صبغة PSH.

تفرغ مباشرة في الإحليل الموثي الذي يمر في مركز الموثة (الشكل 21-1). تحوي البروستات 3 مناطق مطابقة للطبقات الغدية:

- **المنطقة الانتقالية** Transition zone تشغل 5% من حجم الموثة تحيط بالإحليل الموثي وتحتوي على غدد مخاطية تفرغ مباشرة في الإحليل.
- **المنطقة المركزية** Central zone تشغل نحو 25% من حجم الغدة وتحتوي على غدد تحت مخاطية بقنوات طويلة.
- **المنطقة المحيطية** Peripheral zone تشغل 70% من حجم الغدة وتحتوي على الغدد الرئيسة ذات القنوات الأطول. تعد الغدد في هذه المنطقة من أكثر الأماكن التـــي تصاب بالالتهاب والسرطان.

تبطن الغدد النبيبية السنخية بظهارة أسطوانية بسيطة أو أسطوانية مطبقة كاذبة. تنتج الغدد سائلاً بروستاتياً يحتوي على العديد من البروتينات السكرية والأنزيمات وتقوم بتخزينه لطرحه في أثناء القذف. تحاط الغدد استثنائياً بنسيج سدوي ليفي عضلي (الشكل 21-16). تحاط الغدة خارجياً بمحفظة ليفية مرنة تنشأ منها حواجز تقسم البروستات إلى فصوص غير واضحة. تعتمد بنية ووظيفة البروستات على مستوى التستوستيرون كما هو الحال في الحويصل المنوي.



الشكل 21-15: البنية العامة لغدة البروستات. تقوم البروستات بإفراز وتخزين الجزء الأساسي من السائل المنوي الذي يُحرر في أثناء عملية القذف. تتكون من 30-50 غدة نبيبية سنخية تنتظم في ثلاث طبقات موضحة هنا بشكل تخطيطي. يوجد حول الإحليل الموثي منطقة انتقالية تحتوي على غدد مخاطية، يحيط بمعظم هذه المنطقة منطقة انتقالية مركزية وسطى تحتوي على غدد تحت مخاطية. الطبقة الخارجية هي الأكبر وتتوضع محيطياً وتحتوي على أغلب الغدد الرئيسة الغزيرة والمتعددة. تساهم غدد جميع الطبقات في الإفراز الموثي.



الشكل 21-16: غدة البروستات. (**a**) تحتوي غدة البروستات على نسيج سدوي ليفي عضلي كثيف (S) ينغمس فيه عدد كبير من الغدد النبيبية السنخية الصغيرة (G). تشير الأسهم إلى أماكن وجود حصيات متكلسة زالت في أثناء التقطيع. تكبير 20، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية لغدة واحدة تشمل كتلة لجسم أميلودي (نشوي) وظهارة إفرازية بسيطة أو أسطوانية مطبقة موهمة (E) محاطة بصفيحة خاصة (LP) تحاط بدورها بعضلات ملساء تكبير 122، صبغة H&E. (**c**) تكبير عال يبين الطبيعة الصفائحية للجسم الأميلودي (CA) والظهارة الأسطوانية التي توجد تحتها صفيحة خاصة غير كثيفة (LP). تكبير 300، صبغة ثلاثي الكروم لمالوري.

التطبيق الطبي

إن تضخم البروستات الحميد Benign prostatic hypertrophy موجود بنسبة 50% في الذكور الأكبر من 50 سنة وبنسبة 95% في الرجال الذين يتجاوز عمرهم 70 سنة. يحدث التضخم عموماً في المنطقة الانتقالية المحيطة بالإحليل وقد يؤدي إلى انسداد الإحليل مع أعراض سريرية.

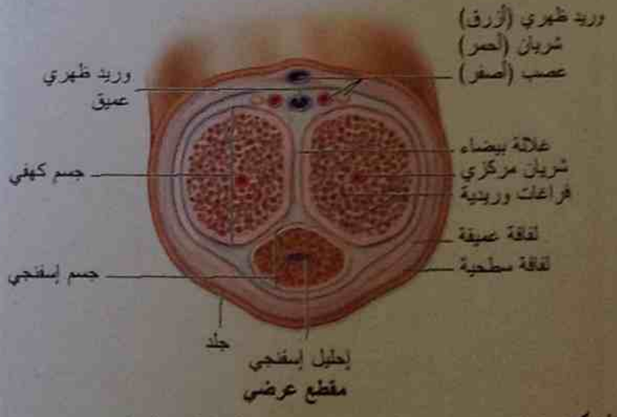
يعد الورم البروستاتي الخبيث Malignant prostatic tumor من أكثر السرطانات شيوعاً في الرجال. يرتشح منتج البروستات الإفرازي، بروتيز سيرين، المعروف سريرياً المستضد النوعي للبروستات Prostatic specific antigen (PSA) إلى الدم في حالة حدوث اضطراب غدي ناجم عن سرطان البروستات. كميات قليلة من المستضد النوعي للبروستات الجائل ينتجه الكبد وتستخدم زيادة تركيز PSA في الدم روتينياً لتشخيص ومراقبة سرطان البروستات.

يلاحظ في لمعة الغدد البروستاتية أجسام أو حصيات كروية صغيرة غالباً ما تكون متكلسة بقطر 0.2-2 مم (الشكل 21-16) تدعى **حصيات بروستاتية** Prostatic concretions **أو أجسام أميلودية (نشوية)** Corpora amylacea مكونة بشكل أساسي من غليكوبروتينات وغليكوزأمينوغليكانات مكبرتة وبشكل خاص الكيراتين المكبرت. يزداد عدد الحصيات مع تقدم العمر وعلى ما يبدو ليس لها أي دور وظيفي أو سريري.

الغدة البصلية الإحليلية أو غدة كوبر Bulburethral or Cowper's gland هي غدد مزدوجة دائرية يبلغ قطرها 3-5 مم وتتوضع في الحجاب التناسلي البولي (الشكل 21-1) وتفرغ مفرزاتها في القسم الداني من الإحليل القضيبي. تحتوي كل غدة على عدة فصيصات فيها وحدات إفرازية نبيبية سنخية مبطنة بظهارة إفرازية مخاطية أسطوانية بسيطة مرتبطة بمستوى التستوسترون. تحتوي الحواجز بين الفصيصات على خلايا عضلية ملساء. في أثناء القذف تفرز الغدد البصلية الإحليلية والعديد من الغدد الإحليلية الصغيرة ذات البنية النسيجية المماثلة مخاطاً شفافاً يحتوي على كربوهيدات صغيرة لتغطية وتزليق بطانة الإحليل للتحضير لمرور النطاف.

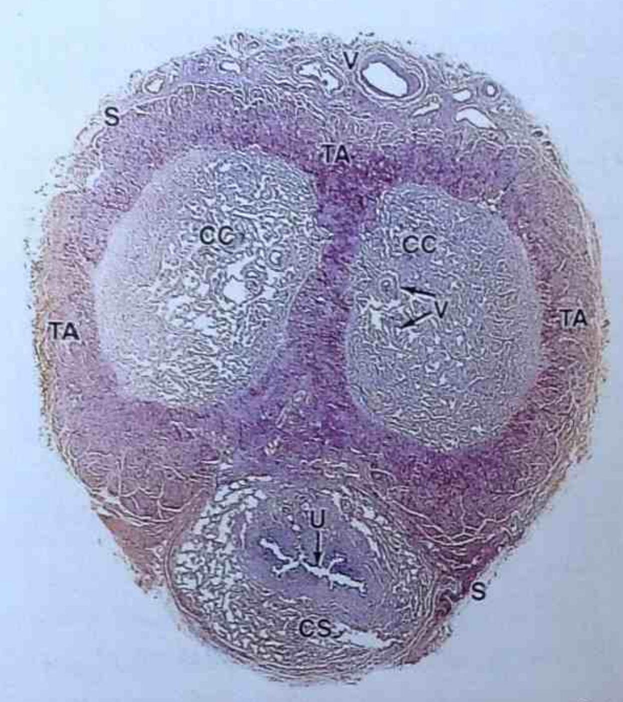
القضيب Penis

يتكون القضيب من ثلاث كتل أسطوانية من نسيج ناعظ Erectile tissue إضافة إلى الإحليل القضيبي وتُحاط بالجلد (الشكل 21-1). تتوضع كتلتان أسطوانيتان على الوجه الظهري للقضيب وتدعى **الأجسام الكهفية** Corpora cavernosa بينما تتوضع الأخرى بطنياً ومحيطة بالإحليل وتدعى **الجسم الإسفنجي** Corpus Spongiosum (الشكل 21-1 و21-17). تتوسع نهاية الجسم الإسفنجي وتشكل **الحشفة** Glans (الشكل 21-1). يبطن معظم الإحليل القضيبي بظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة تصبح ظهارة حرشفية مطبقة في الحشفة الرقيقة للقضيب. توجد غدد مفرزة للمخاط تدعى **الغدد الإحليلية** Urethra أو **غدد ليترة** Gland of Littre على طول الإحليل القضيبي. في الذكور غير المختونين تغطى حشفة القضيب **بالغلفة** Prepuce، وهي طية جلدية رقيقة قابلة للانكماش تحتوي غدداً زهمية داخل الطية.



الشكل 21-17: بنية القضيب. رسم تخطيطي لمقطع عرضي في القضيب يظهر توضع الأجسام الناعظة الثلاثة والغلالة البيضاء والأوعية الدموية الكبيرة. قارن هذا الشكل مع الرسم التخطيطي في الشكل 21-1.

تُغطى الأجسام الكهفية بطبقة مقاومة من نسيج ضام كثيف تدعى **الغلالة البيضاء** Tunica albuginea (الشكل 21-17 و21-18). تتألف كل الأجسام الكهفية والجسم الإسفنجي من نسيج ناعظ يحتوي على عدد كبير من **فراغات وريدية كهفية** Cavernous spaces مبطنة بخلايا بطانية، مفصولة عن بعضها بحواجز من ألياف من النسيج الضام والعضلات الملساء.



الشكل 21-18: القضيب. يتوضع الجسم الإسفنجي (CS) على الجانب البطني للقضيب ويحيط بالإحليل (U)، بينما يشغل الجسمان الكهفيان (CC) الجانب الظهري وتحاط الأجسام الثلاثة الكهفية أو الناعظة بغلالة بيضاء ليفية كثيفة (TA). تجري على طول الجانب الظهري أوعية دموية كبيرة (V). يوجد في عمق كل نسيج كهفي أوعية دموية أصغر (V) تشمل الشرايين المركزية. يُغطى القضيب من الخارج بالجلد (S) الملتصق بالغلالة البيضاء أو بالنسيج الضام المجاور. تكبير 15، صبغة H&E.

ينشأ المدد الشرياني للقضيب من الشرايين الحيائية (الاستحائية) الداخلية Internal pudendal arteries التي تتفرع وتعطي شرايين عميقة وشرايين ظهرية للقضيب. تتفرع الشرايين العميقة لتشكل شرايين مغذية ترابيقة (للحواجز) وشرايين **ملتفة حلزونية** Helicine arteries تُفرغ محتوياتها مباشرة في الفراغات الكهفية للنسيج الناعظ. توجد تحويلات شريانية وريدية بين الشرايين الحلزونية والوريد الظهري العميق.

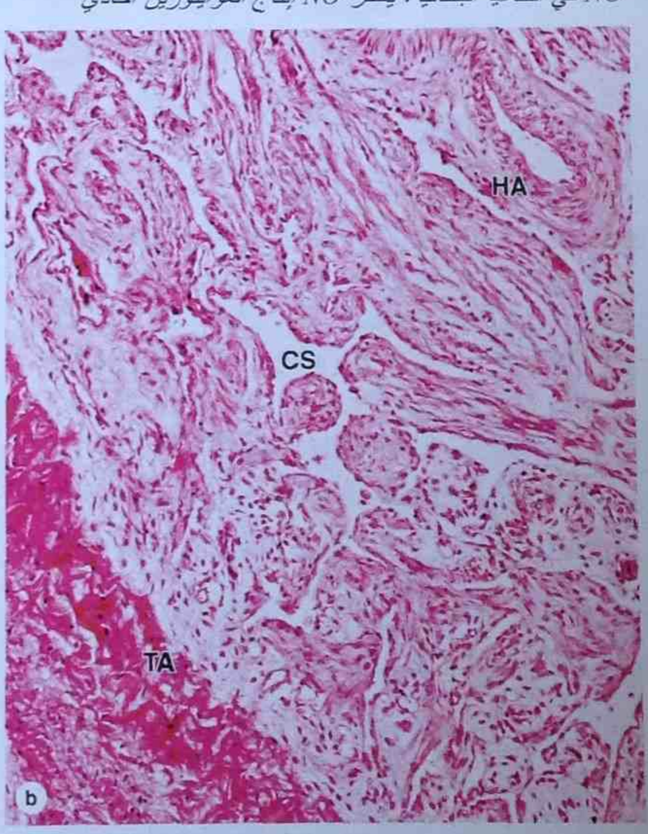
تتضمن عملية الانتصاب امتلاء الفراغات الكهفية في الأجسام الكهفية والجسم الإسفنجي بالدم. يبدأ ذلك بمنبهات خارجية تحفز الجهاز العصبي المركزي ويشرف عليها التنبيه العصبي الذاتي للعضلات الملساء في جدران القضيب. يؤدي التنبيه نظير الودي إلى ارتخاء العضلات في الترابيق وتوسع الشرايين الحلزونية مما يؤدي إلى

زيادة نقل الدم إلى الفراغات الكهفية. تسبب الفراغات الممتلئة بالدم انضغاط الوريدات والأوردة على الغلالة البيضاء الكثيفة مما يمنع خروج الدم وحدوث انتفاخ وقساوة في الأجسام الكهفية للنسيج الناعظ. مع بداية القذف تسبب التنبهات العصبية الودية تضيق الشرايين الحلزونية مما يؤدي إلى انخفاض جريان الدم إلى الفراغات وبالتالي انخفاض الضغط فيها مما يسمح بفتح الأوردة وإفراغ معظم الدم من النسيج الناعظ.

التطبيق الطبي

لحدوث الانتصاب تُحرر الأعصاب نظيرة الودية في الجملة الوعائية أوكسيد الآزوت (NO) وهذا يؤدي إلى زيادة تصنيع NO في الخلايا البطانية. يُحفز NO إنتاج الغوانيوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP في الخلايا العضلية الملساء المجاورة، والذي يؤدي بدوره إلى احتجاز شوارد الكالسيوم في الشبكة الملساء مسبباً ارتخاء الخلايا العضلية. ينجم عن انتشار NO والغوانيوزين أحادي الفوسفات في العضلات الملساء من خلال الارتباطات الفضوية ارتخاء وتوسع وعائي في كامل الجملة الوعائية الموضعية وجريان سريع للدم.

يؤدي النقص التروية الشريانية أو العصبية لنسيج القضيب إلى فشل الانتصاب والذي يمكن معالجته بشكل فعال في العديد من الحالات بمركبات كالـ Sildenafil الذي يثبط أنزيم فوسفو ثنائي الاستيريز Phosphodiesterase الذي يخرب الغوانيوزين أحادي الفوسفات (cGMP) وبالتالي زيادة وإطالة تأثير أوكسيد الأزوت على العضلات الملساء.



الشكل 21-19: الإحليل القضيبي والنسيج الناعظ. (**a**) صورة مجهرية تبين الإحليل القضيبي (PU) محاط بجسم إسفنجي (CS)، بجداره طيات طولانية. يوجد بالقرب من الإحليل القضيبي غدد إحليلية صغيرة (UG) لها أقنية قصيرة تحرر سائلاً شبه مخاطي في الإحليل في أثناء الانتصاب. يساند هذه الغدد في وظيفتها زوج من الغدد الإحليلية البصلية الكبيرة الحجم. يشاهد في أحد الأجسام الكهفية الظهرية (CC) شرايين حلزونية صغيرة (HA). تحاط أجسام النسيج الناعظ بغمد من نسيج ضام كثيف غير مرن من غلالة بيضاء (TA). تكبير 100، صبغة H&E.
(**b**) تكبير أعلى للنسيج الناعظ يبين جزءاً من الغلالة البيضاء (TA). تتركب الأجسام الناعظة من نسيج ضام ليفي مرن ممتلئ كلياً بمئات من الفراغات الكهفية الوعائية المتوسعة (CS) المبطنة بخلايا بطانية. تعبر كمية قليلة جداً من الدم من خلال هذه الأوعية نتيجة تضيق الشرايين الحلزونية (HA) لتغذيتها. ترتخي العضلات الملساء في الشرايين الحلزونية في أثناء عملية الانتعاظ مما يسمح بجريان سريع للدم إلى فراغات النسيج الكهفي وامتلائها، مما يؤدي إلى انضغاط تصريفها الوريدي في الغلالة البيضاء والحواجز الترابيقية الليفية المرنة. يؤدي هذا إلى امتلاء الفراغات الكهفية بالدم بكامل استطاعتها وبالتالي انتفاخ حجم النسيج واحتقان أجسام النسيج الناعظ.

22 الجهاز التناسلي الأنثوي The Female Reproductive System

يتكون الجهاز التناسلي الأنثوي من مبيضين وقناتـــي البيض (أنبوبـــي رحم) ورحم ومهبل وأعضاء تناسلية خارجية (الشكل 22-1). تتمثل وظيفة الجهاز التناسلي الأنثوي بإنتاج أعراس أنثوية (خلايا بيضية) وتأمين بيئة مناسبة لإخصاب واحتضان الجنين في أثناء مراحل تطوره الكاملة من الحياة الجنينية وحتـــى الولادة. يقوم الجهاز التناسلي الأنثوي كالجهاز التناسلي الذكري بإنتاج هرمونات جنسية تشرف على الجهاز التناسلي وتؤثر في أعضاء الجسم الأخرى. عند بدء **الطمث** (الحيض) Menarche حيث تحدث الدورات الطمثية الأولى تظهر تغيرات دورية في بنية ونشاط الجهاز التناسلي. يشرف على هذه التغيرات والتحولات آليات هرمونية عصبية. **سن اليأس** Monopause فترة متغيرة تتميز بتغيرات غير منتظمة في الدورة الطمثية تنتهي باختفائها. يلاحظ في فترة ما بعد سن اليأس ضمور بطيء لأعضاء الجهاز التناسلي. على الرغم من أن غدة الثدي لا تعود للجهاز التناسلي الأنثوي إلا أنها موجودة هنا نظراً لأنها تعانـــي تغيرات مرتبطة بشكل مباشر مع الحالة الوظيفية للجهاز التناسلي الأنثوي.

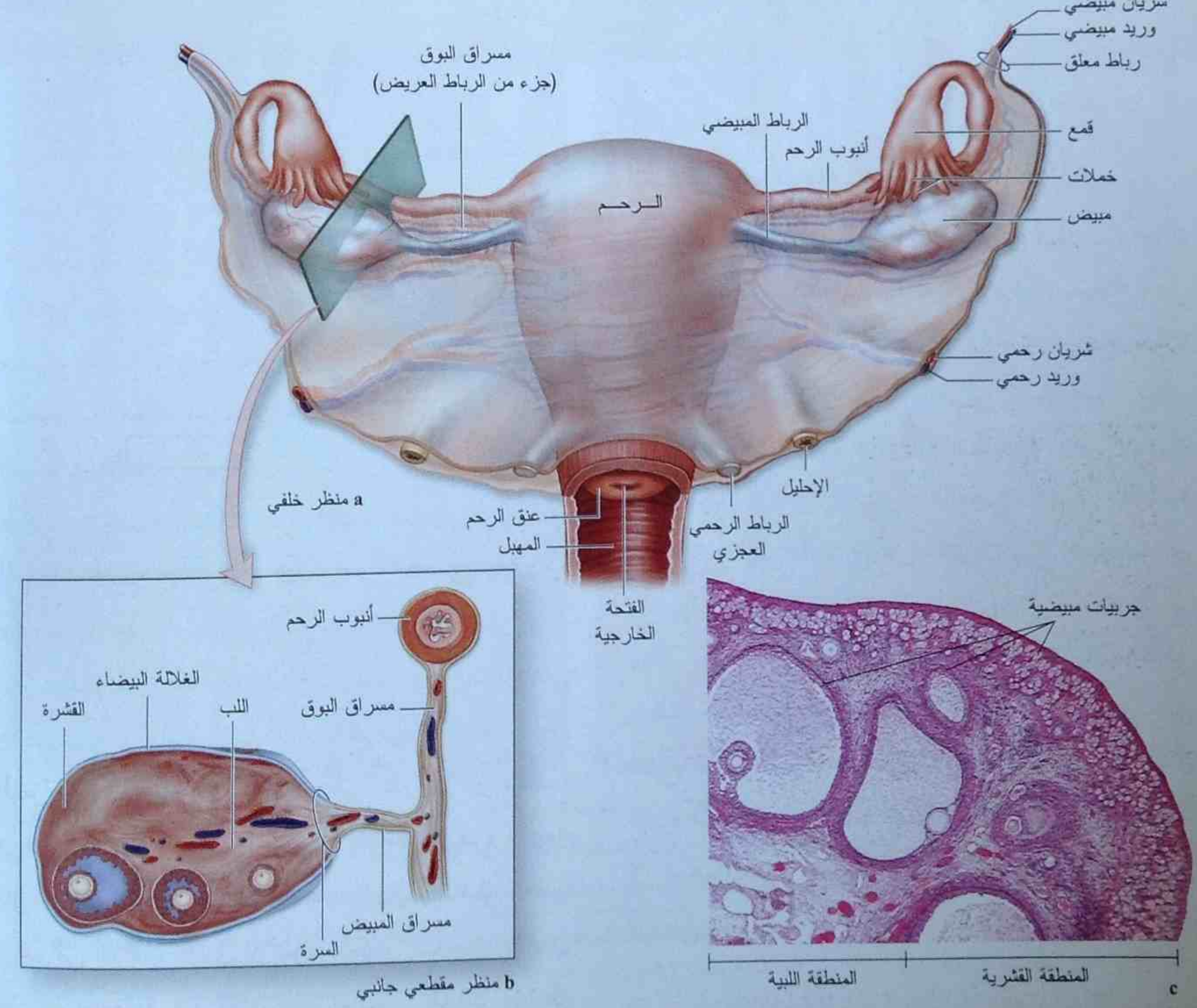
المبايض Ovaries

ذات شكل لوزي بطول 3 سم وعرض 1.5 سم وسماكة 1 سم. يُغطى سطح المبايض بظهارة مكعبة بسيطة تدعى **ظهارة منتشة** Germinal epithelium مستمرة مع ظهارة متوسطية ومغطاة بمحفظة مكونة من نسيج ضام كثيف يدعى **الغلالة البيضاء** Tunica albuginea وهي مسؤولة عن اللون الأبيض للمبيض كالخصية. تشكل **القشرة** Cortex معظم حجم المبيض وتمتلئ بنسيج ضام سدوي غنـــي جداً بالخلايا والعديد من الجريبات المبيضية التـــي يزداد حجمها للغاية في البالغين (الشكل 22-1). يشكل معظم الجزء الداخلي **اللب** Medulla الذي يحتوي على نسيج ضام رخو وأوعية دموية تدخل إلى المبيض من خلال السرة من المساريقا المعلقة للمبيض (الشكل 22-1 و22-2). لا توجد حدود فاصلة بين المناطق اللبية والقشرية في المبايض.

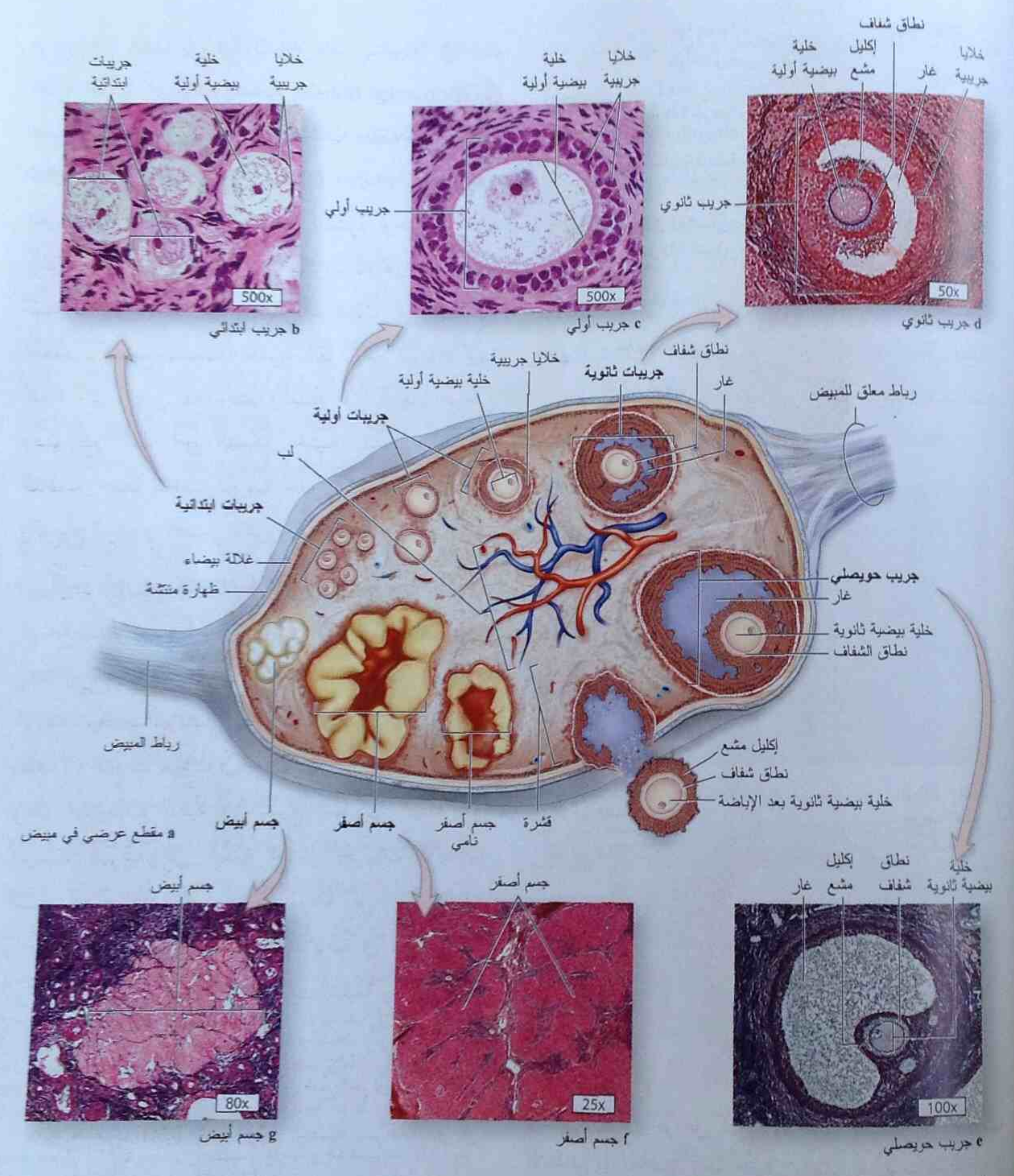
التطور المبكر للمبيض

Early Development of the Ovary

في نهاية الشهر الأول من الحياة المضغية تهاجر مجموعة صغيرة من **الخلايا المنتشة الابتدائية** Primordial germ cells من كيس المح إلى المناسل الابتدائية. تنقسم هذه الخلايا بغزارة في المناسل الابتدائية وتتحول إلى **بذرة البويضة** Oogonia. يوجد في الشهر الثاني من الحياة داخل الرحمية ما يقارب 600,000 بذرة بويضية تنتج أكثر من 7 مليون في الشهر الخامس. تبدأ بذرة البويضة في نهاية الشهر الثالث من الحياة داخل الرحمية بالدخول في المرحلة التحضيرية من الانقسام المنصف الأول إلا أنها تتوقف بعد مرحلة الاقتران الصبغي وتأشيب الـ DNA دون متابعة المراحل الأخيرة من الانقسام المنصف وعندئذ تدعى **البويضات الأولية** (خلية بيضة أولية) Primary oocytes. تحاط كل بويضة أولية بخلايا مسطحة داعمة تدعى **خلايا جريبية** Follicular cells ضمن **الجريب المبيضي** Ovarian follicle. تتحول معظم بذرات البويضة في نهاية الشهر السابع إلى خلايا بيضية أولية. تتنكس العديد من الخلايا البيضية الأولية خلال عملية تدعى **الرتق** Atresia التي تستمر طيلة الحياة التناسلية للمرأة. يبقى في المبيض عند البلوغ ما يقارب 300,000 خلية بيضية أولية. نظراً لدخول



الشكل 22-1: الجهاز التناسلي الأنثوي والمبايض. (a) رسم تخطيطي للأعضاء الداخلية في الجهاز التناسلي الأنثوي والتي تتضمن الأعضاء الأساسية: المبايض وأنبوبي الرحم والرحم والمهبل. (b) مقطع جانبي للمبيض يبين ارتباطاته بالمساريقا الداعمة وهي مِسْراقُ المبيض ومِسْراقُ النفير للرباط العريض. (c) صورة مجهرية لمقطع في المبيض يبين المناطق اللبية والقشرية إضافة لجريبات عديدة مختلفة الأحجام.



الشكل 22-2: **تطور الجريبات وتغيرات المبيض**. ينتج المبيض خلايا بيضية وهرمونات جنسية. (**a**) رسم تخطيطي لمقطع في المبيض لمراحل مختلفة لنضج الجريبات والإباضة وتشكل وتنكس الجسم الأصفر. تبدو جميع المراحل والبنـى في الرسم التخطيطي بفترات زمنية مختلفة في أثناء الدورة التناسلية ولا تحدث في وقت واحد. تم ترتيب الجريبات في الشكل لتسهيل المقارنة. الجريبات الابتدائية المبنية في هذا الشكل مكبرة بشكل كبير. (**b**) جريب ابتدائي (**c**) جريب أولي (**d**) جريب ثانوي (**e**) جريب حويصلي كبير. بعد الإباضة يبقى جزء من الجريب ويشكل الجسم الأصفر (**f**) والذي يتنكس إلى جسم أبيض (**g**). صبغة H&E.

بويضة واحدة فقط في الانقسام المنصف في أثناء الإباضة في كل دورة طمثية (28 يوم) واستغراق الحياة التناسلية عند المرأة ما يقارب 30-40 سنة، يقدر عدد البويضات المتحررة بنحو 450 بويضة بينما تتنكس بقية البويضات بعملية الرتق.

الجريبات المبيضية Ovarian Follicles

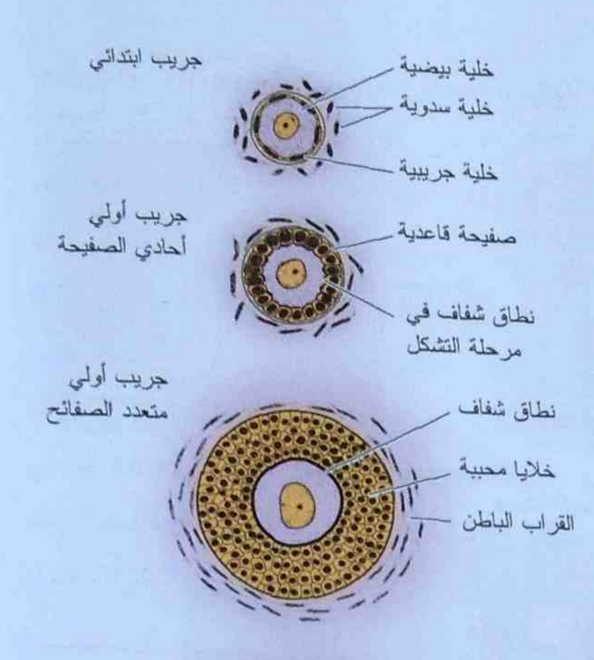
تتكون الجريبات المبيضية من بويضة تحاط بطبقة أو أكثر

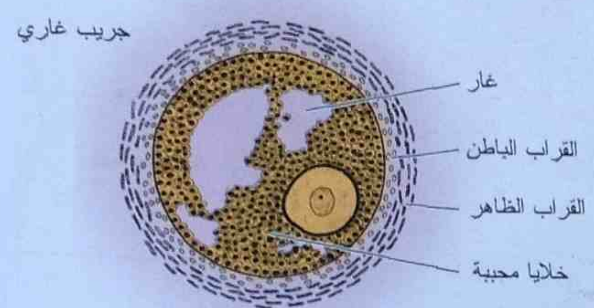
من الخلايا الظهارية. تتكون الجريبات المتشكلة في أثناء الفترة الجنينية (**جريبات ابتدائية** Primordial follicles) من خلية بيضية أولية primary oocyte محاطة بطبقة مسطحة من خلايا جريبية (الشكل 22-2 و22-3 و22-4). توجد هذه الجريبات في الطبقات السطحية للقشرة وتحتوي خلايا بيضية أولية كروية بقطر 25 ميكرون نواتها كبيرة فيها صبغيات غير ملتفة في المرحلة التحضيرية من الانقسام المنصف. تتجمع العضيات الخلوية بالقرب من النواة بما فيها أعداد كبيرة من المتقدرات والعديد من أجهزة غولجي وصهاريج كثيفة من الشبكة الخشنة. تشكل الصفيحة القاعدية المحيطة بالخلايا الجريبية حدود واضحة بين الجريب والنسيج السدوي الغنـــي بالتروية الدموية.

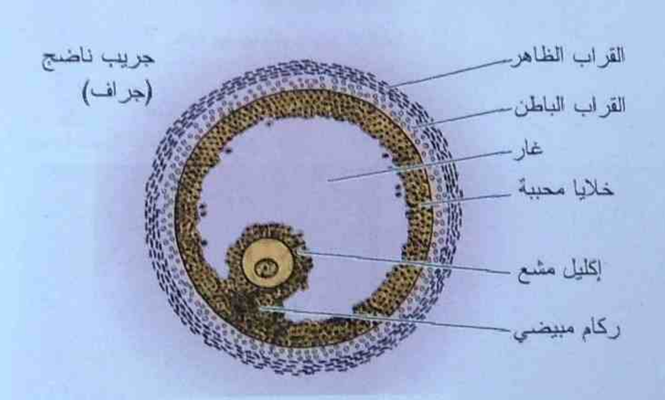
النمو الجريبي Follicular Growth

مع بداية البلوغ الجنسي وتحرر الهرمون المنبه للجريبات (FSH) من النخامية تبدأ مجموعة صغيرة من الجريبات الابتدائية بالنمو الجريبـــي كل شهر. يتضمن هذا نمو الخلية البيضية وحدوث تغيرات في الخلايا الجريبية إضافة إلى تكاثر وتمايز الأرومات الليفية في النسيج السدوي المحيط بكل جريب. يشرف على عملية اختيار الجريبات الابتدائية التـــي تخضع لعملية نمو وتجنيد في بداية كل دورة تناسلية واختيار الجريب السائد المخصص للإباضة في ذلك الشهر التوازن الهرمونـــي المعقد والاختلافات الدقيقة بين الجريبات في عدد مستقبلات هرمون FSH ونشاط أنزيم أروماتاز Aromatase وتصنيع الإستروجين وعوامل أخرى.

بتأثير هرمون FSH تنمو الخلية البيضية بسرعة أكبر في أثناء المرحلة الأولى من النمو الجريبـــي، ليصل قطرها نحو 120 ميكروناً. يزداد حجم النواة وتزداد أعداد المتقدرات التـــي تتوزع بانتظام ضمن الهيولى، وتصبح الشبكة الهيولية أكثر امتداداً ويتسع حجم أجهزة غولجي ويتوضع في محيط الخلية. تبدأ الخلايا الجريبية بالانقسام الفتيلي وتشكل طبقة من ظهارة مكعبة بسيطة حول الخلية البيضية ويدعى عندئذ **بالجريب الأولي أحادي الطبقة** Unilaminar primary Follicle (الشكل 22-3 و22-a5). تستمر الخلايـــا الجريبية







الشكل 22-3: مراحل تطور الجريبات البيضية من الجريب الابتدائي إلى الناضج. رسم تخطيطي مقطعي للجريبات المبيضية يبين تغير حجم وشكل الخلايا الجريبية (المحببة) في كل مرحلة وكذلك توضع خلايا القراب المحيطة بالجريبات. من ناحية أخرى، تختلف الأحجام الحقيقية للجريبات عن الرسوم التوضيحية حيث إن الجريبات الناضجة أكبر بكثير من الجريبات الأولى.

بالانقسام مشكلة ظهارة جريبية مطبقة أو طبقة من **خلايا محببة** Granulosa layer)، تتواصل خلايا هذه الطبقة مع بعضها بارتباطات فضوية ويدعى عندئذ **بالجريب الأولي متعدد الطبقات** Mutilaminar primary Follicle (الشكل

3-22 وb5-22) ويبقى محاطاً بالغشاء القاعدي. تتطور بين الخلايا المحببة والخلية البيضية طبقة من مادة خارج خلوية تدعى **النطاق أو المنطقة الشفافة** Zona pellucida بسماكة 5-1 ميكرون ومكونة من أربعة بروتينات سكرية أفرزتها الخلية البيضية (الشكل 22-5 و22-6). يحتوي النطاق الشفاف على أربعة بروتينات ZP1-4 ترتبط مع بروتينات سطح النطفة لتنشيط الجسيم الطرفي. تخترق الأرجل الكاذبة الخيطية للخلايا الجريبية وزغيبات الخلية البيضية النطاق الشفاف مما يسمح بتشكيل ارتباطات فضوية بين هذه الخلايا.

الشكل 22-4: الجريبات المبيضة الابتدائية. تحاط قشرة المبيض بظهارة سطحية (SE)، متوسطية مكونة من خلايا مكعبة تدعى هذه الطبقة أحياناً بالظهارة المنتشة نظراً للاعتقاد الخطأ الذي اعتبر هذه الطبقة مصدر الخلايا السليفة للخلايا البيضية. يوجد تحت الظهارة طبقة من نسيج ضام تدعى الغلالة البيضاء (TA). لاحظ مجموعات من الجريبات الابتدائية تتكون من خلية بيضية (O) محاطة بطبقة من خلايا ظهارية جريبية (أسهم) في النسيج الضام المبيضي (النسيج السدوي). تكبير 200، صبغة H&E

عند نمو الجريبات نتيجة زيادة حجم الخلية البيضية وزيادة عدد الخلايا المحببة تتحرك الجريبات إلى مناطق عميقة في قشرة المبيض. تتشكل مسافات صغيرة في الطبقة المحببة عند بدء الخلايا بإفراز **السائل الجريبي** Follicular fluid. يتجمع هذا السائل بين الخلايا الجريبية وتبدأ الفراغات الصغيرة المحتوية على السائل الجريبي بالالتحام وتعيد الخلايا الجريبية تنظيم نفسها لتشكل تجويفاً أكبر يدعى **الغار (التجويف)** Antrum (الشكل 22-3 وa7-22) مشكلةً جريبات تدعى عندئذ **جريبات ثانوية** Secondary Follicle أو **جريبات غارية (تجويفية)** Antral Follicles. يحتوي السائل الجريبي على هيالورينات وعوامل نمو ومولد البلازمين ومولد الفيبرين ومضاد تخثر من بروتيوغليكان هيباران مكبرت وتراكيز عالية من الهرمونات الستيروئيدية (بروجسترون، أندروجين والاستروجين) مع البروتينات المرتبطة بها.

في أثناء إعادة انتظام الطبقة المحببة لتشكيل الغار تشكل بعض الخلايا الجريبية هضبة أو تلة صغيرة تدعى **الركام المبيضي** Cumulus oophorus، يحيط بالخلية البيضية ويبرز في الغار (الشكل 22-3 وb7-22). تشكل الخلايا المحببة المحيطة والمرتبطة بالخلية البيضية **الإكليل المشع** Corona radiate الذي يرافق الخلية البيضية عند مغادرتها المبيض في أثناء الإباضة.

في أثناء تطور الجريب، تتمايز الخلايا السدوية المحيطة مباشرة بالجريب مشكلةً **القِرابُ الجُرَيبي** Theca follicular. هذه الطبقة تتمايز إلى نوعين من الأنسجة حول الجريب: نسيج صماوي غني جداً بالتروية الدموية يدعى **القراب الداخلي (الغِلالَةُ الغائرة للقِراب الجُرَيبي)** Theca interna ونسيج ليفي خارجي يدعى **القراب الخارجي (الغِلالَةُ الظاهِرَةُ للقِراب الجُرَيبي)** Theca externa يحتوي على عضلات ملساء وأرومة ليفية (الشكل 22-3 و22-7 و22-8). تتمايز خلايا القراب الداخلي إلى خلايا منتجة للستيروئيدات تكثر فيها الشبكة الملساء والمتقدرات ذات الأعراف النبيبية وأعداد كبيرة من قطيرات شحمية. تفرز هذه الخلايا هرمون أندروستنديون Androstenedione الستيروئيدي الذي ينتقل إلى طبقة الخلايا المحببة تحت تأثير FSH تصنع هذه الخلايا أنزيم أروماتاز Aromatase الذي يحول الأندروستندويون إلى إستراديول. يعود هذا الأستروجين إلى القراب والنسيج السدوي حول الجريب ويدخل الشعيرات ويوزع إلى أرجاء الجسم. لا توجد حدود بين القراب الداخلي والخارجي واضحة ولا يوجد أيضاً حدود فاصلة بين القراب الخارجي وبقية النسيج السدوي. من جهة أخرى إن الحدود الفاصلة بين القراب الداخلي والطبقة المحببة واضحة جداً لكون خلاياها مختلفة ووجود غشاء قاعدي بين هاتين الطبقتين (الشكل 22-8).





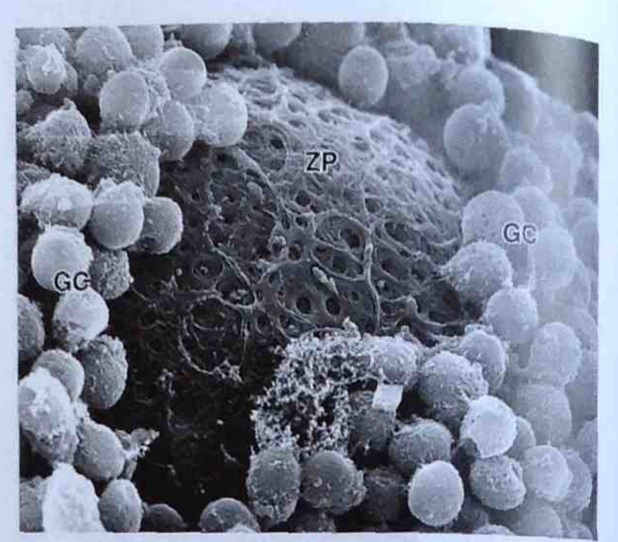
الشكل 22-5: الجريبات الأولية. (**a**) صورة مجهرية لقشرة المبيض تبين العديد من الجريبات الابتدائية (PF) وخلايا جريبية مسطحة (أسهم) وجريبان أوليان أحادي الطبقة (UF)، حيث تشكل الخلايا الجريبية أو المحببة (G) طبقة من خلايا مكعبة حول الخلية البيضية الأولية (O). صبغة PT، تكبير 200. (**b**) هذه الصورة المجهرية أخذت بنفس التكبير وتبين جريباً أولياً متعدد الطبقات أكبر حجماً ، حيث تكاثرت الخلايا الجريبية (المحببة) (G) لتشكل طبقات عديدة. يوجد بين الخلايا الجريبية والخلية البيضية نطاق شفاف (ZP) بسماكة 5-10 ميكرون تمثل طبقة من بروتين سكري تنتجه الخلية البيضية ضروري للارتباط بالنطفة وحدوث الإخصاب. تصبح الخلية البيضية في هذه المرحلة كبيرة الحجم جداً باستخدام هذا الملون ويبدو الغشاء القاعدي (BM) الفاصل بين الجريب والنسيج السدودي المحيطي يبدو ظاهراً ملوناً بالـــ PSH. تكبير 200.

ينمو في كل دورة طمثية جريب واحد أكثر من بقية الجريبات ويصبح جريباً سائداً بينما تدخل العديد من الجريبات الأخرى في عملية الرتق الجريبـــي. يصل الجريب السائد إلى أقصى مرحلة متطورة من النمو الجريبـــي ويخضع للإباضة. يصل قطر **الجريب الناضج** Mature follicle أو **جريب ما قبل الإباضة** Preovulatory follicle (أحياناً يدعى جريب جراف Graafian follicle بعد اكتشافه من البيولوجي الهولندي ريجنير دي جراف بعد القرن السابع عشر) بقطر نحو 20-30 مم أو أكثر قبل الإباضة. يبرز الجريب الناضج على سطح المبيض ويمكن الكشف عنه بوساطة الأمواج فوق الصوتية. يزداد حجم الغار الجريبـــي نتيجة تراكم السائل الجريبـــي وتلتصق الخلية البيضية بجدار الجريب بوساطة الإكليل المشع الذي تشكله الخلايا المحببة (الشكل 22-3). بما أن الخلايا الجريبية في جدار الجريب لا تتكاثر بنفس التناسب التـــي يزداد فيها نمو الغار لذا تصبح خلايا هذه الطبقة أكثر رقة. يمتلك الجريب الناضج طبقات قرابية سميكة جداً وتتطور عادة من الجريب الابتدائي في فترة تقارب نحو 90 يوماً.

الرتق الجريبي Follicular Atresia

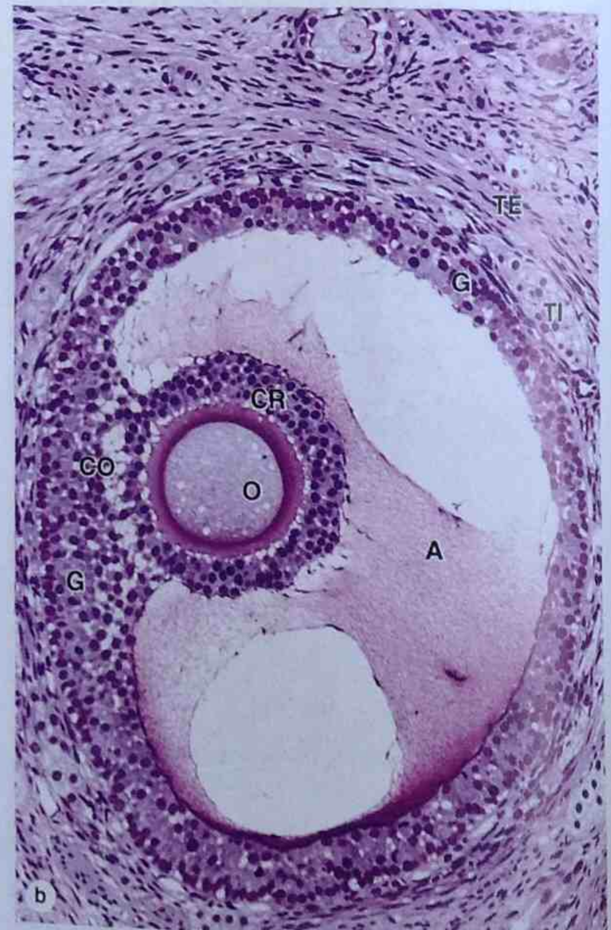
تخضع معظم الجريبات المبيضية لعملية تنكس تدعى الرتق تموت فيها الخلية البيضية والخلايا الجريبية ويتم التخلص منها بوساطة البلاعم. يمكن أن تخضع الجريبات في

أي مرحلة من مراحل التطور بما فيها الجريبات القريبة من النضج للرتق (الشكل 22-9). تتضمن عملية الرتق الموت المبرمج وانفصال الخلايا الجريبية والانحلال الذاتـــي للخلية البيضية وانهيار النطاق الشفاف. يتم مبكراً في هذه العملية ارتشاح البلاعم في الجريب المتنكس وبلعمة المخلفات الخلوية. بعدها تحتل الأرومات الليفية المنطقة الجريبية وتتشكل ندبة كولاجينة قد تستمر لفترة طويلة. على الرغم



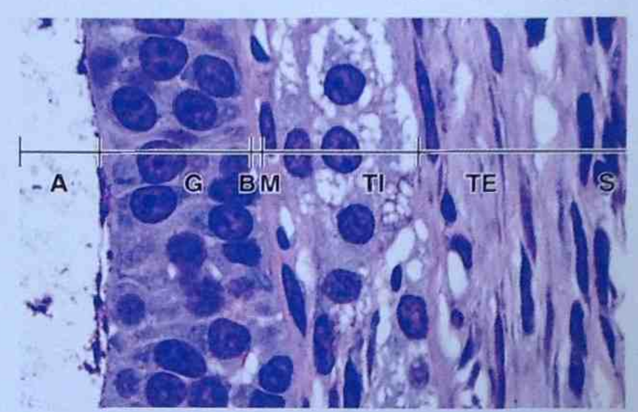
الشكل 22-6: البنية الدقيقة للجريب الأولي والنطاق الشفاف
صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح لجريب أولي مقطوع يـــبين خلية بيضية محاطة بخلايا محببة (GC). يوجد بين سطح الخلية البيضية الكبيرة والخلايا الجريبية طبقة ليفية من مادة خارج خلوية تدعى النطاق الشفاف (ZP) تحتوي على أربعة بروتينات سكرية لربط النطفة وتشكيل شبكة غير منتظمة.





الشكل 22-7: الجريبات الغارية. (**a**) صورة مجهرية لجزء من جريب غاري تظهر تجاويف وحويصلات غارية كبيرة مملوءة بسائل في الطبقة المحببة التـــي تنتج خلاياها السائل الجريبـــي. تحاط الخلية البيضية (O) بالنطاق الشفاف (ZP) وخلايا جريبية (G) تبطن جدار الجريب. إن خلايا الأرومات الليفية الموجودة خارج الجريبات النامية تتطور إلى خلايا القراب الداخلي المفرزة للستيروئيدات (TI) والقراب الخارجي المغطي له (TE)، تكبير 100 صبغة H&E. (**b**) جريب غاري أكثر تطوراً قليلاً يبين غار (تجويف) وحيد كبير للغاية(A) مملوء بسائل جريبـــي حيث تشكل البروتينات طبقة رقيقة جداً بعد عملية التثبيت. تبرز الخلية البيضية (O) في تجويف مملوء بالسائل الجريبـــي ولكن تبقى محاطة بخلايا جريبية وتشكل الإكليل المشع (CR). ترتبط خلايا الإكليل المشع بالخلية البيضية بارتباطات فضوية بين الاستطالات التـــي تخترق النطاق الشفاف. يرتبط الإكليل المشع والخلية البيضية بجانب الجريب بكتل من خلايا جريبية قليلة الكثافة تدعى الركام المبيضي (CO) الذي يستمر مع بقية الخلايا الجريبية التـــي تشكل جدار الجريب وتحيط بالغار. يحيط القراب الداخلي (TI) والخارجي (TE) بكامل الجريب. تكبير 100، صبغة PT.

من أن عملية الرتق الجريبـي تحدث قبل الولادة وحتى سنوات قليلة بعد سن اليأس إلا أن ذلك يحدث بشكل واضح بعد الولادة عندما تنخفض الهرمونات الأمية بسرعة وفي أثناء فترة البلوغ والحمل عندما تحدث تغيرات هرمونية كمية ونوعية مرة أخرى.

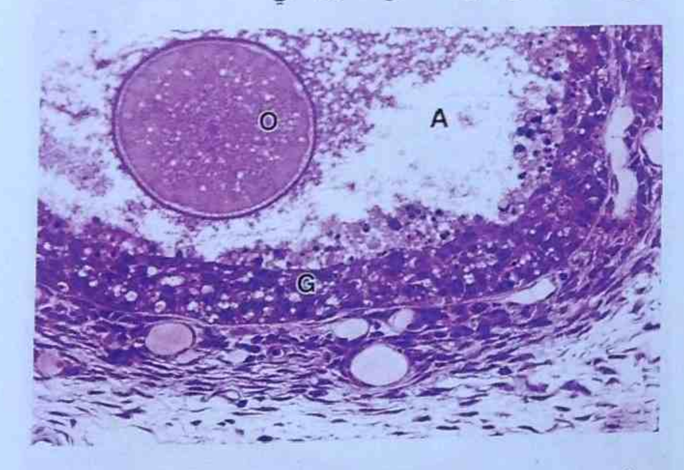


الشكل 22-8: جدار الجريب الغاري. صورة مجهرية بالتكبير العالي لجزء صغير من جدار جريب غاري تبين الطبقات الخلوية الجريبية (G) بالقرب من الغار (A) حيث تتجمع البروتينات بتماس مع السائل الجريبي. تحيط خلايا القراب الداخلي (TI) بالجريب وتحتوي هيولاها على فجوات باهتة لاحتوائها قطيرات شحمية هيولية وهي الصفة المميزة للخلايا المفرزة للستيروئيدات. يحتوي القراب الخارجي على نسيج سدوي (S). يفصل غشاء قاعدي (BM) خلايا القراب الداخلي عن الطبقة المحببة مما يمنع التروية الدموية عن الأخيرة. تكبير 400. صبغة PT.

الإباضة Ovulation

عند الإباضة تخرج الخلية البيضية الأولية الكبيرة والناضجة من المبيض وتُلتقط بوساطة النهاية المتسعة لقناة البيض Oviduct القريبة جداً من سطح المبيض. تحدث الإباضة عادة في منتصف الدورة الطمثية أي عند اليوم الرابع عشر من الدورة الطمثية التي تستغرق 28 يوماً. تتحرر خلية بيضية واحدة فقط في كل دورة ولكن في بعض الأحيان لا تتحرر أي منها أو قد تتحرر بويضتان أو أكثر معاً.

يبرز الجريب الناضج الكبير قبل حدوث الإباضة بساعات مقابل الغلالة البيضاء مشكلاً منطقة بيضاء أو شفافة فقيرة التروية الدموية تدعى **الوصمة** Stigma مسبباً انضغاط النسيج لمنع جريان الدم. يتزامن هذا مع بداية إفراز الخلايا المحببة وخلايا القراب الداخلي لهرمون البروجستيرون والإستروجين. تحصل الإباضة نتيجة التحريض الناجم عن ارتفاع مستوى الهرمون المُلَوتن LH المفرز من النخامى الغدية استجابةً للمستوى العالي من الاستروجين المفرز من الجريب السائد الناضج. يحفز الهرمون المُلَوتن LH تصنيع الهيالورينات والبروستاغلاندين وزيادة السائل المنتج في جريب ما قبل الإباضة الناضج. يُنشط هرمون البروجستيرون والمُلوتن LH والمنبه للجريبات FSH العديد من الأنزيمات المفككة للبروتينات بما فيها **البلازمين والكولاجيناز** في الجريب الناضج والنسيج المحيط به مما يؤدي إلى ضعف في الطبقة المحببة والركام المبيضي والغلالة البيضاء. تؤدي زيادة الضغط في السائل الجريبـي وضعف جدار الجريب انتفاخ الجريب ومن ثم تمزق السطح المبيضي في منطقة الوصمة. تغادر الخلية البيضية مع الإكليل المشع والسائل الجريبـي وخلايا من الركام المبيضي من هذه الفتحة نتيجة لتقلص العضلات الملساء في القراب الخارجي نتيجة تنبيه البروستاغلاندين من السائل الجريبـي.



الشكل 22-9: الرتق الجريبـي. يحدث الرتق الجريبـي في أي مرحلة من تطور الجريب. يظهر الرتق الجريبـي هنا لجريب ذي تجويف كبير. يتصف الرتق الجريبـي بموت الخلايا المحببة بالموت المبرمج والتحلل الذاتـي للخلية البيضية. ترتشح البلاعم إلى الجريب المتنكس لإزالة المخلفات الخلوية. تُشاهد العديد من الخلايا الاستماتية حرة في الغار (A) وتختفي خلايا الركام المبيضي تاركة الخلية البيضية المتنكسة بشكل حر ضمن الغار. تكبير 200، صبغة PT.

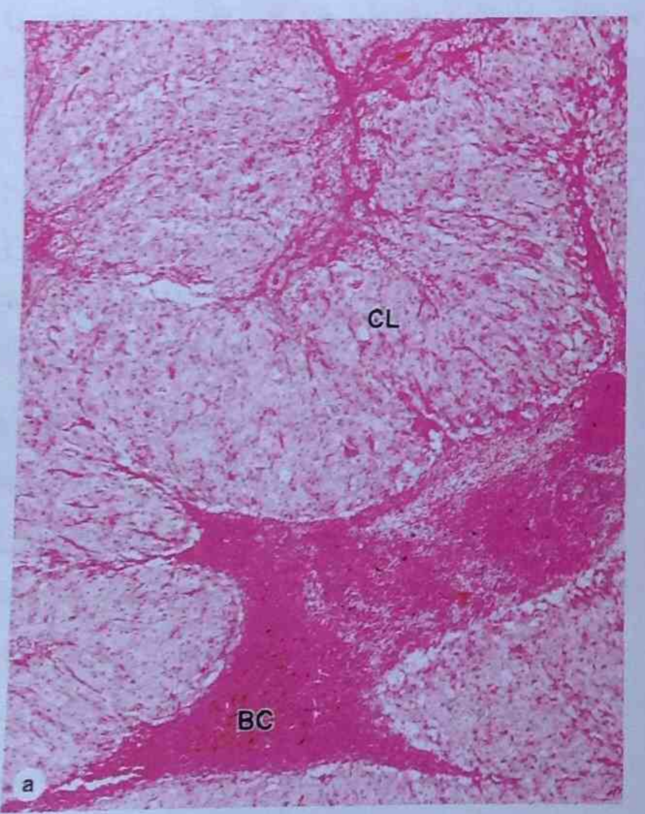
قبل الإباضة تُكمل الخلية البيضية الانقسام المنصف الأول الذي بدأ وتوقف في الطور التحضيري في المرحلة

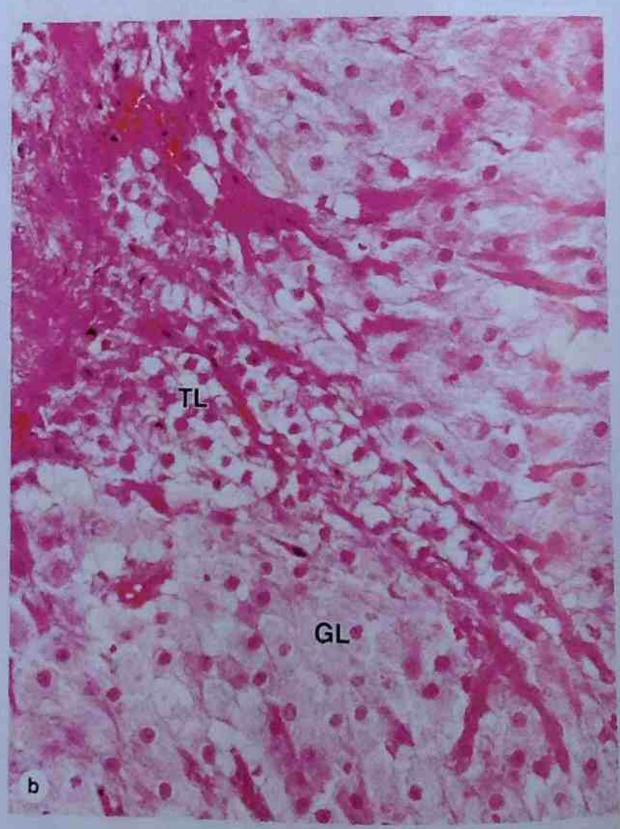
الجنينية. تنقسم الصبغيات بشكل متساوٍ بين الخلايا الوليدة ولكن تحتفظ إحدى الخلايا الوليدة بكمية كبيرة من الهيولى وتصبح **خلية بيضية ثانوية** Secondary oocyte بينما تصبح الخلية الأخرى **كجسم قطبـــي أول** First polar body، وهي خلية صغيرة غير حية تحتوي على نواة وكمية قليلة من الهيولى. مباشرة بعد طرح **الجسم القطبـــي الأول** تبدأ نواة الخلية البيضية بالانقسام المنصف الثانـــي المتوقف في هذا الوقت بالمرحلة الاستوائية.

تلتصق الخلية البيضية الثانوية بعد الإباضة بشكل رخو بسطح المبيض نتيجة لتخثر السائل الجريـــي الغنـــي بالهيالورينات المتحررة معه ثم تسقط في فتحة الأنبوب الرحمي حيث يحدث الإخصاب. إذا لم يحدث الإخصاب في غضون 24 ساعة تبدأ الخلية البيضية بالتنكس.

الجسم الأصفر Corpus Luteum

بعد الإباضة تُعيد الخلايا المحببة وخلايا القراب الداخلي انتظامها لتشكل غدة صماوية مؤقتة كبيرة تدعى **الجسم الأصفر** في قشرة المبيض. تسبب الإباضة انهيار طيات الطبقة المحببة والقرابية في جدار الجريب وتراكم الدم الناجم عن تمزق الشعيرات الدموية كخثرة في التجويف الجريـــي (الشكل 22-10). الخلايا المحببة بعد الإباضة تغزوها شعيرات دموية وتطرأ تغيرات نسيجية ووظيفية على الخلايا المحببة وخلايا القراب الداخلي تحت تأثير الهرمون المُلَوتِن وتصبح بعدها خلايا متخصصة تنتج كميات كبيرة من الهرمون الستيروئيدي البروجسترون Progesterone إضافة إلى الإستروجين Estrogen.

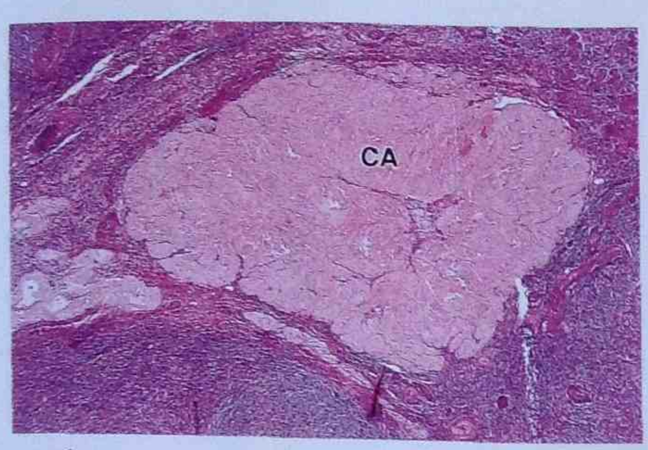




الشكل 22-10: الجسم الأصفر. بنية صماوية كبيرة تتشكل من بقايا الجريب الناضج السائد بعد حدوث الإباضة. **(a)** صورة مجهرية بالتكبير المنخفض بين جسم أصفر (CL) يتميز بوجود طيات ناتجة عن طبقة الخلايا المحببة المنهارة عند تقلص القراب الخارجي في أثناء الإباضة. يحتوي الغار المتشكل غالباً بعد الإباضة على خثرة دموية (BC) ناتجة عن تمزق الأوعية الدموية في القراب الداخلي في أثناء الإباضة. يُعاد تنظيم الخلايا المحببة وخلايا القراب الداخلي تحت تأثير LH النخامي وتتغير أسماؤها. تكبير 15، صبغة H&E. **(b)** صورة مجهرية بالتكبير العالي للجسم الأصفر يبين خلايا لوتينية محببة (GL) خضعت لعملية تضخم كبير وتشغل معظم الجسم الأصفر المتزايد في الحجم وتبدأ بإفراز البروجستيرون. يزداد حجم الخلايا اللوتينية القريبة (TL) بشكل طفيف وتتلون بشكل داكن أكثر من الخلايا اللوتينية المحببة وتستمر في إفراز الإستروجين. تشتق هذه الخلايا اللوتينية من خلايا القراب الداخلي وتتوضع عادة بين الطيات وتشكل هيكل هذا النسيج. تكبير 100، صبغة H&E.

لا تنقسم الخلايا المحببة ولكن يزداد حجمها بشكل كبير إذ يبلغ قطرها 20-35 ميكروناً وتشغل نحو 80% من متن الجسم الأصفر تسمى عندها **خلايا مُحَبَّبَة لُوتينيَّة** Granulosa lutein cells (الشكل 22-10) التي تفقد العديد من صفات الخلايا المفرزة للبروتينات ليتوسع دورها في تحويل أندروستانديون إلى إستروجين بوساطة أنزيم أروماتاز بينما تشكل خلايا القِراب الداخلي المكون الآخر للجسم الأصفر وتعطي **خلايا قِرابيَّة لُوتينيَّة** Theca lutein cells (الشكل 22-10) هذه الخلايا حجمها نصف حجم الخلايا المُحَبَّبِة اللُّوتينيَّة وتلونها أكثر ولها صفات البنية الدقيقة للخلايا المفرزة للستيروئيدات. يحفز LH هذه الخلايا على إفراز كميات كبيرة من بروجستيرون والأندروستانديون. توجد الخلايا القِرابيَّة اللُّوتينيَّة عموماً على شكل مجموعات في طيات جدار الجسم الأصفر. وكالغدد الصماء، فإن الجسم الأصفر غزير بالتروية الدموية.

يعتمد مصير الجسم الأصفر على حدوث الحمل، فبعد إفراز تراكيز مرتفعة من LH فإن الجسم الأصفر مبرمج لإفراز البروجستيرون لمدة 10-12 يوماً. يختفي التنبه الهرموني لـ LH إذا لم يحدث حمل وتتوقف الخلايا المحببة اللُّوتينِيَّة والقِرابِيَّة اللُّوتينيَّة عن إفراز الهرمونات الستيروئيدية وتموت بالموت المبرمج ويضمر الجسم الأصفر. تتمثل إحدى عواقب انخفاض البروجسترون بحدوث الطمث الذي يؤدي إلى تساقط جزء من مخاطية الرحم. يثبط هرمون الإستروجين المفرز من الجسم الأصفر تحرير FSH من النخامى. بعد تقهقر الجسم الأصفر تنخفض نسبة الهرمونات الستيروئيدية في الدم ويزداد إفراز FSH مرة أخرى ليحرض النمو الجريبي لمجموعة أخرى من الجريبات وبالتالي تبدأ دورة طمثية ثانية. الجسم الأصفر الذي يبقى لفترة محدودة في أثناء الدورة الطمثية يدعى **الجسم الأصفر الطمثي** Corpus luteum of menstruation. يتم بلعمة مخلفاته الخلوية بوساطة البلاعم وبعدها تغزو الأرومات الليفية هذه المنطقة وتشكل ندبة من نسيج ضام كثيف يدعى **الجسم الأبيض** Corpus albicans (الشكل 22-11).



الشكل 22-11: الجسم الأبيض ندبة من نسيج ضام يتشكل في مكان الجسم الأصفر بعد تراجعه. يحتوي الجسم الأبيض بشكل أساسي على كولاجين مع قليل من أرومات ليفية أو خلايا أخرى ويصبح صغير الحجم تدريجياً ويزول في سدى المبيض. عملية ضمور الجسم الأصفر لا تشمل الرتق الجريبي. تكبير 60، صبغة H&E

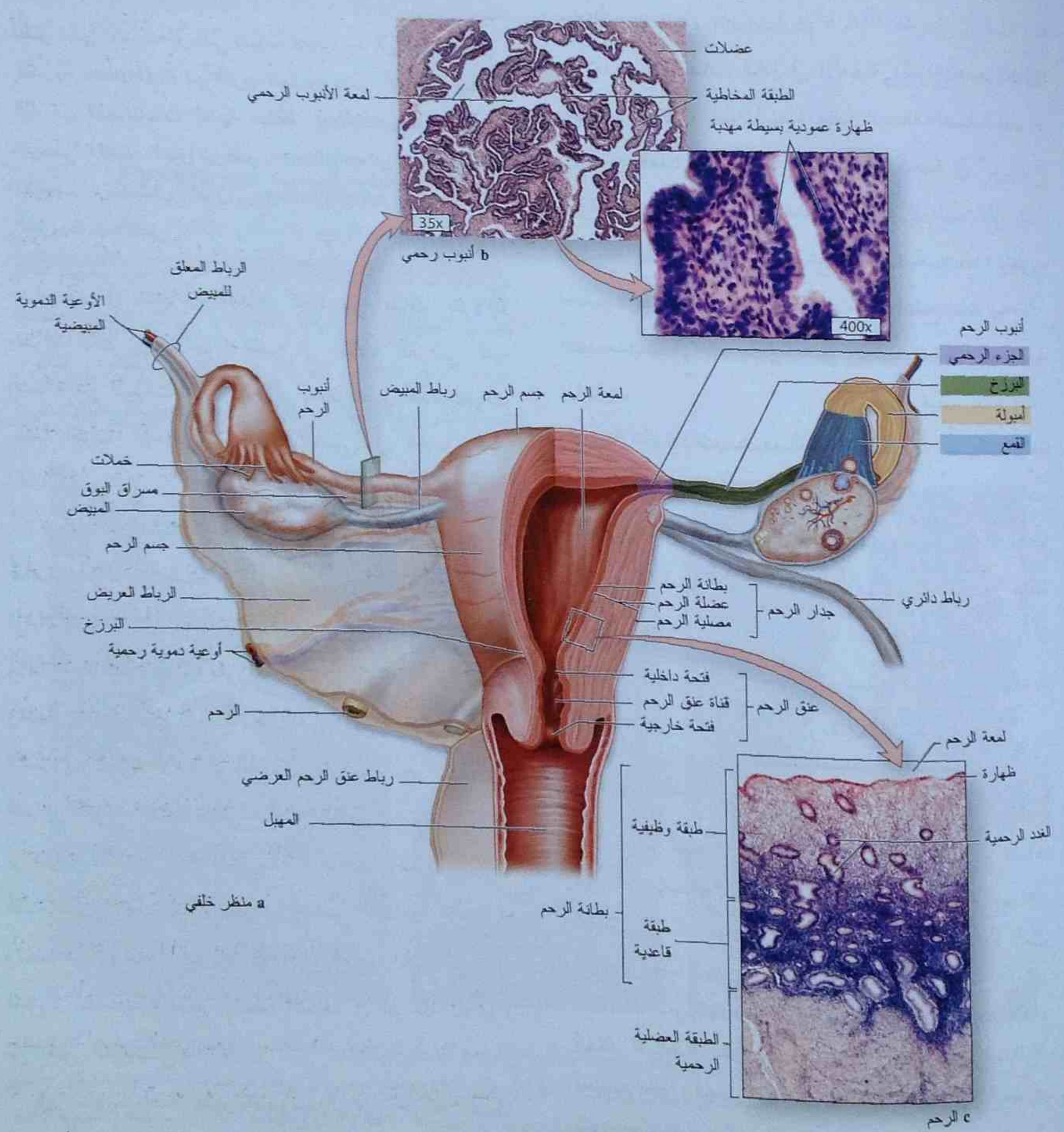
في حالة الحمل لا يُسمح لمخاطية الرحم بحدوث الطمث لأن الجنين المنغرس في المخاطية سيُفْقَد. لتفادي انخفاض البروجستيرون في مجرى الدم تنتج خلايا الأرومات المغذية للجنين المتعشش (المنغرس) بروتيناً سكرياً هرمونياً يدعى **الهرمون المشيمي البشري الموجه للغدد التناسلية** Human chorionic gonadotropin (HCG) الذي يقوم بنفس وظيفة هرمون LH. يعمل HCG بالمحافظة على الجسم الأصفر من التراجع مؤدياً إلى استمرار نمو هذه الغدة الصماء ويحرض على إفراز البروجسترون الذي يحفز على المحافظة على مخاطية الرحم . يحفز البروجستيرون أيضاً الغدد الرحمية المخاطية على إفراز سوائل مغذية تلعب دوراً في تغذية الجنين قبل أن تقوم المشيمة بتأدية وظيفتها. هذا **الجسم الأصفر الحملي** Corpus luteum of pregnancy يصبح كبير الحجم ويبقى لفترة 4-5 أشهر. بنفس الوقت تكون المشيمية قادرة على إفراز البروجستيرون والإستروجين بتراكيز كافية للمحافظة على مخاطية الرحم، بعدها يتقهقر ويُستبدل بجسم أبيض كبير.

أنبوبا الرحم Uterine Tubes

أنبوبان عضليان متحركان يبلغ طول كل واحد منهما 12 سم (الشكل 22-12). يحتوي كل منهما على نهاية قمعية يدعى **قمع البوق** Infundibulum يفتح في التجويف

الصفاقي بالقرب من المبيض وامتدادات شبه أصبعية خملية تدعى **خملات البوق** Fimbriae. إن تتالي المناطق لكل أنبوب هي كالتالي:

- **القمع** Infundibulum
- **الأمبولة** Ampulla: أطول وأوسع الأجزاء يحدث فيها الإخصاب
- **البرزخ** Isthmus: أضيق الأجزاء يوجد بالقرب من الرحم.
- **الجزء الرحمي أو الجزء داخل الجداري** Uterine or Intramural portion: يعبر جدار الرحم ويفتح داخل هذا العضو.



الشكل 22-12: أنبوبا الرحم والرحم: زوجان من القنوات تلتقط الخلية البيضية الثانوية بعد الإباضة، لتغذية النطفة والخلية البيضية وتأمين بيئة مجهرية مناسبة للإخصاب ونقل الجنين إلى الرحم. (**a**) رسم تخطيطي يبين العلاقة بين أنبوبي الرحم والرحم في منظر خلفي كامل (الأيسر) وفي منظر مقطوع (الأيمن). (**b**) صورة مجهرية لمقطع عرضي لأنبوبي رحم، صبغة H&E. (**c**) صورة مجهرية تبين طبقات بطانة الرحم والعضلية الرحمية في جدار الرحم. تكبير 45، صبغة H&E.

يتألف جدار الأنبوب الرحمي من مخاطية ذات طيات وعضلية سميكة تتكون من طبقتين داخلية دائرية أو حلزونية محبوكة وخارجية طولانية (الشكل 22-13). ومصلية رقيقة مغطاة بصفاق حشوي فيها ظهارة متوسطة.

التطبيق الطبي

يُطلق على الأنبوب الرحمي بأنبوب فالوب بعد أن اكتشفه عالم التشريح Fallopius في القرن السادس عشر، غالباً ما يشار إليه في المصطلحات الطبية بسابقة "salping" بمعنى البُوقُ الرَّحمِيّ كالتهاب البوق الرحمي salpingitis أي التهاب بطانة الأنبوب واسْتِئْصالُ البُوْق salpingectomy أي الإزالة الجراحية لهذه البنى.

يوجد في المخاطية أعداد كبيرة من طيات طولانية متفرعة تكثر في الأمبولة تشبه في المقطع العرضي التيه (شبكة من الممرات غير النافذة). يصغر طول هذه الطيات كلما اقتربنا نحو الرحم حتـــى تختفي في الجزء داخل الجداري.

تتكون المخاطية من ظهارة أسطوانية بسيطة وصفيحة خاصة مكونة من نسيج ضام رخو (الشكل 22-13). يوجد نوعان من الخلايا الظهارية: **خلايا مهدبة** Ciliated cells **وخلايا داكنة اللون مفرزة** Secretory cells أو **خلايا وتدية** Peg cells تبرز نهايتها القمية في اللمعة (الشكل 22-13). تتحرك الأهداب باتجاه الرحم مسببة حركة مسحة السائل اللزج الذي يغطي سطح الظهارة ويحتوي على بروتينات سكرية ومكونات غذائية أنتجتها الخلايا المفرزة. تحت تأثير الإستروجين بشكل أساسي تتطاول الأهداب ويتضخم النوعان الخلويان في أثناء الطور الجريبـــي من الدورة التناسلية وتضمر وتفقد أهدابها في المرحلة المتأخرة من الطور اللوتينـــي.

في أثناء الإباضة يظهر الأنبوب الرحمي حركة نشيطة وخاصة الطرف القمعي الحاوي على الخملات التـــي تغطي جزئياً سطح المبيض مما يسهل انتقال البويضة الثانوية إلى الأنبوب. يتعزز الانتقال بالتقلصات العضلية الجارفة للخملات ونشاط الأهداب في الظهارة وتدخل الخلية البيضية إلى القمع وتتحرك إلى الأمبولة. تحتوي المفرزات المغطية للمخاطية على مواد غذائية لها وظيفة واقية للخلية البيضية والنطفة بما فيها العوامل التـــي تساعد في تنشيط النطفة (**القدرة التلقيحية للحيوان المنوي** Capacitation). تبقى البويضة على قيد الحياة لمدة أقصاها 24 ساعة إذا لم يتم تلقيحها.

يحدث الإخصاب عادة في الأمبولة وتُتوج هذه العملية باندماج النطفة والخلية البيضة ذات الصيغة الصبغية المفردة واستعادة العدد المزدوج من الصبغيات الخاصة في كل نوع حيوانـــي. تحفز عملية الإخصاب الخلية البيضية على إتمام الانقسام المنصف الثانـــي وتشكيل **البيضة** Ovum وتحرير الجسم القطبـــي الثانـــي. يبقى الإكليل المشع عادة موجوداً عند حدوث الإخصاب وتنفصل خلاياه تدريجياً بعد عدة ساعات.

تبدأ الخلية ذات الصيغة الصبغية المزدوجة المتشكلة نتيجة الإخصاب، **اللاقحة** Zygote، بالانقسام وتنتقل إلى الرحم ويستغرق هذا نحو 5 أيام. ينتقل الجنين المبكر باتجاه الرحم بفضل تقلصات الطبقة العضلية لأنبوب الرحم مع حركة الأهداب لمسحة المفرزات المغطية لسطح المخاطية. يبدو أن النشاط الهدبـــي ليس هاماً لأن عملية النقل عموماً تحدث بشكل طبيعي عند الأنثى بمتلازمة انعدام الحركة.

التطبيق الطبي

لا يستطيع الجنين التعشيش أو الانغراس في رحم النساء المصابات بانسداد الأنبوب الرحمي نتيجة تشكل نسيج ندبي بعد الالتهاب، لذا قد ينغرس في جدار أنبوب الرحم (حمل خارج الرحم أو حمل أنبوبي Ectopic or tubal pregnancy). في هذه الحالة تقوم الصفيحة الخاصة بوظيفة بطانة الرحم وتشكل الخلايا الساقطية. نظراً لصغر قطرها وعدم إمكانية تمددها لا تستطيع احتواء الجنين المتنامي مما يسبب تمزقاً ونزفاً شديداً قد يكون مميتاً إذا لم يعالج حالاً.

الرحم Uterus

عضو إجاصي الشكل ذو جدار عضلي سميك كما هو

مبين في الشكل 22-12. يدخل أنبوبا الرحم الأيسر والأيمن في **جسم الرحم** body Uterine، أكبر أجزاء الرحم وتدعى المنطقة المقوسة العلوية بين الأنبوبين **القاع** Fundus. يصبح الرحم ضيقاً في **البرزخ** Isthmus وينتهي في بنية أسطوانية منخفضة تدعى **عنق الرحم** Cervix، يُطلق على اللمعة في هذه المناطق **الفوهة الغائرة** Internal os **وقناة عنق رحم** Cervical canal على التوالي.

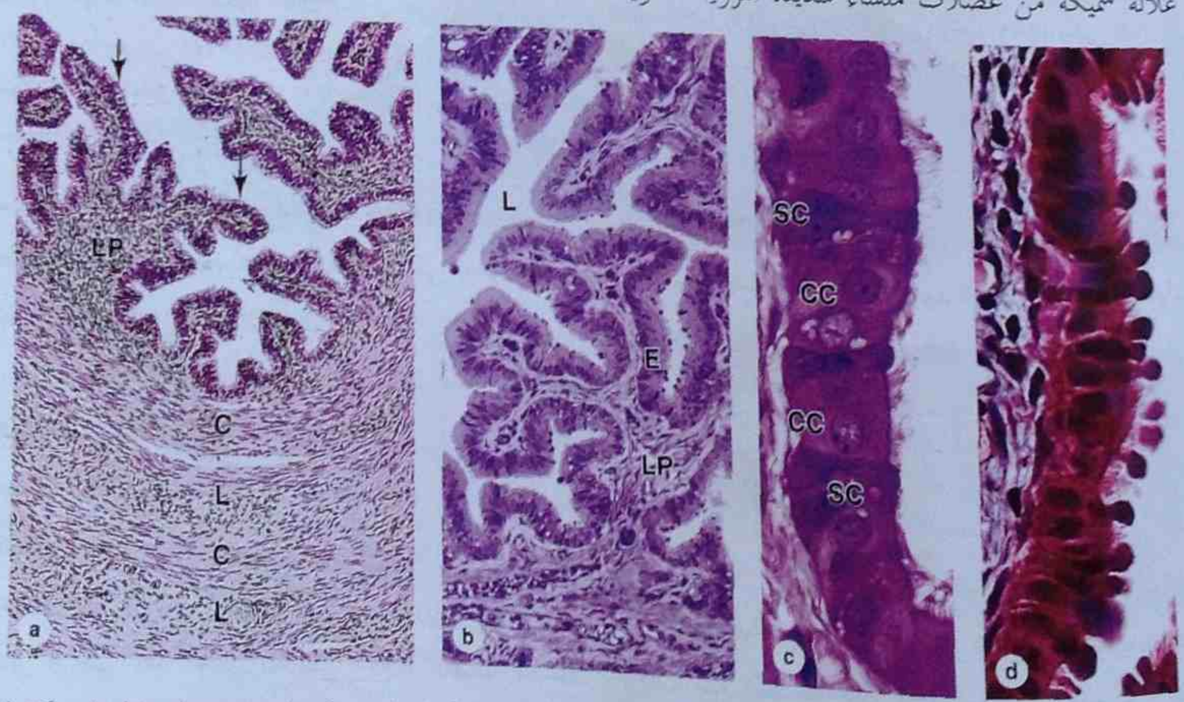
تدعم مجموعة من الأربطة والمساريقا المرافقة للمبيضين وأنبوبـي الرحم والرحم الذي يتكون جداره من ثلاث طبقات (الشكل 22-12):

- طبقة خارجية من نسيج ضام تدعى **الغلالة المصلية للرحم** Perimetrium متواصلة مع الأربطة وتكون برانية في بعض المناطق ولكن في الأغلب تكون مصلية مغطاة بخلايا متوسطية.
- غلالة سميكة من عضلات ملساء شديدة التروية الدموية تدعى **الطبقة العضلية الرحمية** Myometrium (الشكل 22-14).
- مخاطية تدعى **بطانة الرحم** Endometrium مبطنة بظهارة أسطوانية بسيطة.

تتواصل هذه الطبقات مع نظيرتها في أنبوبـي الرحم ولكن تختلف سماكة وبنية بطانة الرحم عن تلك الموجودة في الطبقة المخاطية لأنبوب الرحم وتتأثر دورياً بتغير تراكيز الهرمونات المبيضية.

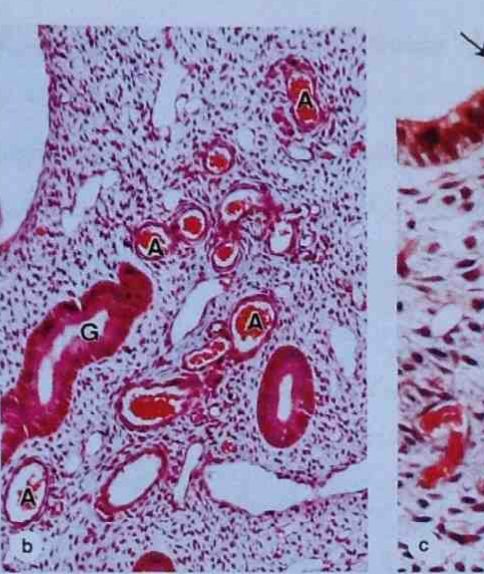
الطبقة العضلية الرحمية Myometrium

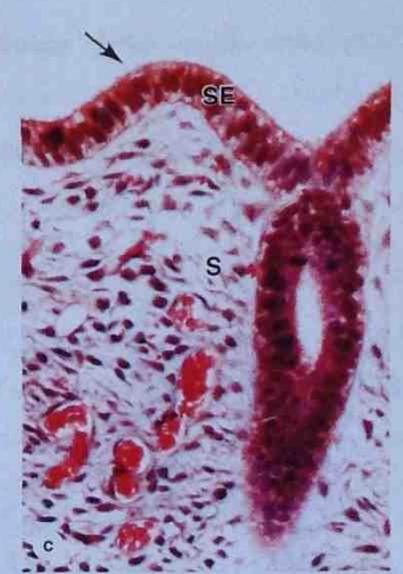
أسمك طبقات الرحم (الشكل 22-14) وتتألف من حزم من الألياف العضلية الملساء المفصولة عن بعضها بنسيج ضام يحتوي العديد من الأوعية الدموية. تشكل الحزم العضلية الملساء أربع طبقات محبوكة غير واضحة الحدود، تتكون الطبقة الأولى والرابعة من ألياف تتوضع بشكل طولانـي



الشكل 22-13: مخاطية جدار أنبوب الرحم. يؤدي تقلص عضلات أنبوب الرحم إلى تحرك الجنين باتجاه الرحم وتسهل مخاطيتها حركة النطفة والخلية البيضية وتأمين بيئة غذائية وواقية لحدوث الإخصاب والتطور المبكر للجنين. **(a)** مقطع عرضي لأنبوب الرحم يبين طبقات عضلية ملساء محبوكة دائرية (C) وطولانية (L) في العضلية ومخاطية ذات طيات معقدة مكونة من صفيحة خاصة (LP) وظهارة أسطوانية بسيطة (أسهم)، تكبير 140، صبغة H&E. **(b)** صورة مجهرية تبين ظهارة (E) تحتوي بشكل أساسي على نوعين من الخلايا الأسطوانية المهدبة وغير المهدبة التـي تبدو كأوتاد قمية داكنة اللون بارزة في اللمعة (L). تكبير 200، صبغة PT. **(c, d)** تكبير عال للظهارة تبين خلايا مهدبة (CC) بين الخلايا الإفرازية (SC) التـي تنتج سائلاً مغذياً مغطياً للظهارة. تتأثر الخلايا الظهارة بالهرمونات وخاصة الإستروجينات وتختلف صفاتها النسيجية والوظيفية لخلايا الظهارة خلال الدورة المبيضية. في الشكل **(d)** الخلايا الإفرازية في أقصى درجة تطورها ونشاطها بعد الإباضة بفترة قصيرة وعند وجود الجنين. تكبير 400، c: صبغة PT، وd: صبغة ثلاثي مالوري.







الشكل 22-14: الرحم: معظم جدار الرحم مكون من الطبقة العضلية، من طبقات متعددة محبوكة من عضلات ملساء ذات تروية دموية متطورة. تمثل الطبقة الداخلية للرحم المخاطية أي بطانة الرحم. (**a**) صورة مجهرية تبين الطبقة القاعدية (B) لبطانة الرحم متاخمة للطبقة العضلية الرحمية (M). تحتوي الطبقة القاعدية على النهايات القاعدية للغدد الرحمية (G) والعديد من شرايين صغيرة (A) مغموسة في نسيج ضام سدوي مميز يحتوي على العديد من الأرومات الليفية ومادة أساسية وكولاجين نمط III دون خلايا شحمية. تكبير 100، صبغة ثلاثي كروم مالوري. (**b**) توجد فوق الطبقة القاعدية لبطانة الرحم طبقة وظيفية أي الجزء العلوي من بطانة الرحم الذي يتغير نسيجياً ووظيفياً بناءً على مستوى الاستروجين. تبين هذه الصورة المجهرية الطبقة الوظيفية والتـــي تحتوي على الأجزاء الطويلة من الغدد الرحمية (G) وشريان حلزونـــي وحيد (A). تكبير 100، صبغة ثلاثي كروم مالوري. (SE) ظهارة سطحية (**c**) مبطنة لبطانة الرحم هي ظهارة أسطوانية بسيطة تحتوي العديد من خلاياها على أهداب (أسهم). يحتوي السدى أسفل الظهارة على جملة وعائية غزيرة والكثير من المادة الأساسية وأرومات ليفية ذات نوى نشيطة وكبيرة. تكبير 400، ثلاثي كروم مالوري.

موازٍ للمحور الطولي للرحم بينما تتضمن الطبقات الوسطى عضلات ملساء دائرية التوضع وتحتوي على أوعية دموية كبيرة.

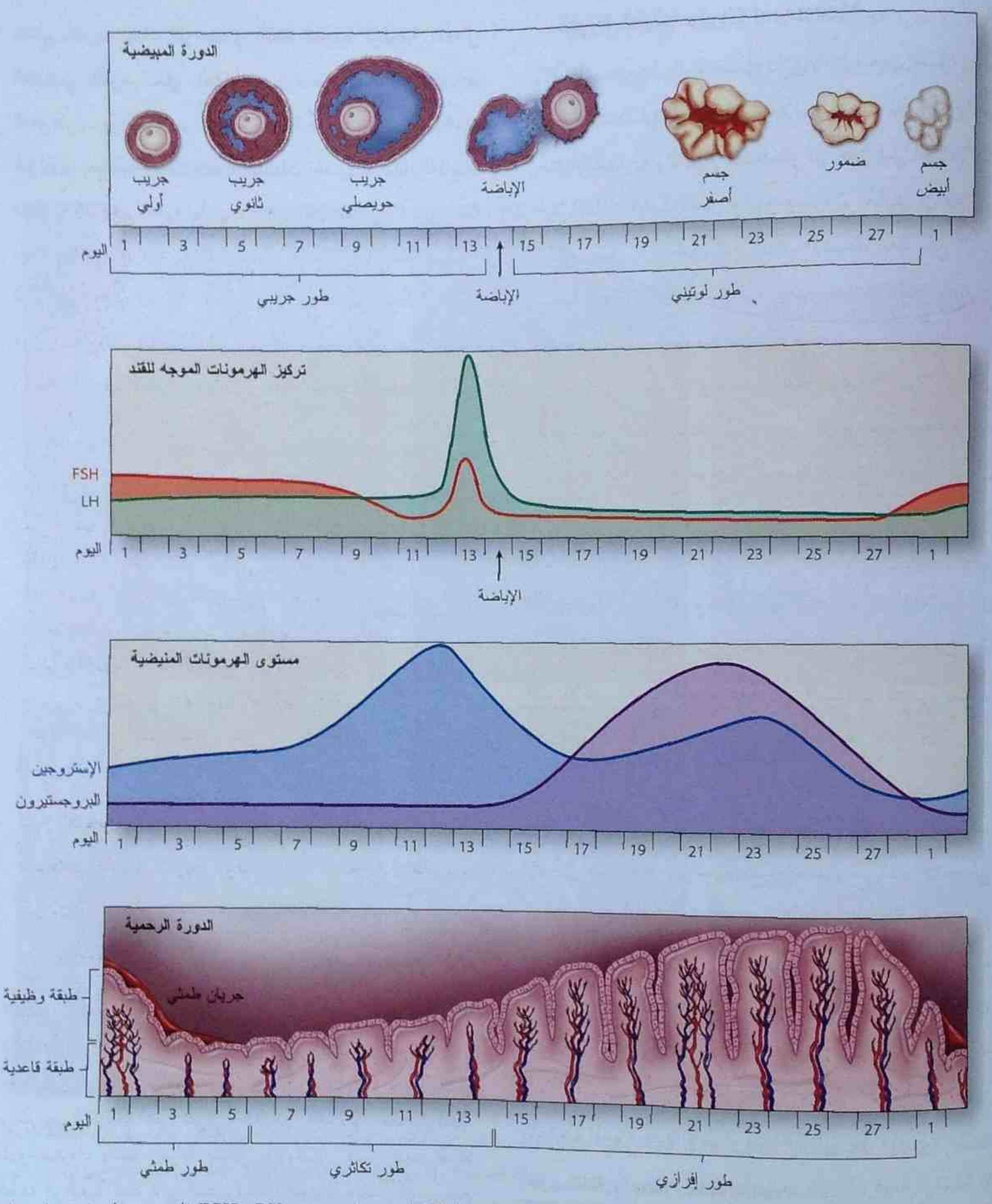
في أثناء الحمل يطرأ على العضلات الرحمية نمو شديد يشمل **فرط تنسج** Hyperplasia (زيادة في عدد الخلايا العضلية الملساء) **وتضخم** Hypertrophy (زيادة حجم الخلية). خلال هذا النمو العديد من الخلايا العضلية الملساء النشيطة تنتج في أثناء الحمل الكولاجين الذي يمنح القساوة لجدار الرحم. بعد الحمل تنكمش الخلايا العضلية الملساء ويعانـــي العديد منها الموت المبرمج ويزول الكولاجين غير الضروري ويعود الرحم بعدها إلى حجمه الطبيعي قبل الحمل.

البطانة الرحمية Endometrium

تحتوي الصفيحة الخاصة أو النسيج الضام السدوي في بطانة الرحم على ألياف الكولاجينية نمط III والكثير من الأرومات الليفية ومادة أساسية. تبطن بطانة الرحم بظهارة أسطوانية بسيطة فيها خلايا مهدبة ومفرزة. تشكل الأخيرة بطانة العديد من **الغدد الرحمية** Uterine glands النبيبية التـــي تحتل كامل سماكة بطانة الرحم (الشكل 22-14).

تقسم طبقة بطانة الرحم إلى منطقتين: (1) **طبقة قاعدية** Basal layer: متاخمة للطبقة العضلية وتحتوي على صفيحة خاصة غنية بالخلايا والنهايات القاعدية للغدد الرحمية. (2) **طبقة وظيفية** Functional layer: سطحية، الصفيحة الخاصة ذات بنية إسفنجية غنية بمادة أساسية والقليل من الخلايا وأغلب طول الغدد وكذلك السطح الظهاري (الشكل 22-14). تخضع هذه المنطقة لتغيرات جذرية في في أثناء الدورات الطمثية دون حدوث أي تغيرات في المنطقة القاعدية (الشكل 22-15).

تلعب الأوعية الدموية المغذية لبطانة الرحم دوراً هاماً في التَحَشُّر الدوري Periodic sloughing(الانسلاخ الدوري)



الشكل 22-15: ارتباط الدورة المبيضية والطمثية مع المستويات الهرمونية المراقبة لها. يسيطر هرمون LH وFSH المفرز من النخامية على تطور الجريبات المبيضية والجسم الأصفر مؤدية لارتفاعات دورية في الهرمونات الرئيسة المبيضية: البروجسترون والإستروجين. يحفز الإستروجين الطور التكاثري في الدورة الرحمية ويكون بأعلى مستوياته في اليوم القريب من الإباضة الذي يعد النقطة المركزية في الدورة المبيضية. بعد الإباضة يتشكل الجسم الأصفر ويفرز الإستروجين والبروجسترون اللذين يعملان على زيادة نمو وتطور الطبقة الوظيفية لبطانة الرحم. يؤدي تنكس الجسم الأصفر في حال عدم حصول الإخصاب وانغراس الجنين إلى انخفاض مستويات الهرمونات الإستروئيدية وفشل المحافظة على البنية النسيجية لبطانة الرحم. ينسلخ نسيج بطانة الرحم عند حدوث الطمث يعد اليوم الأول أي بداية الدورة المبيضية والرحمية. الطبقة القاعدية لبطانة الرحم غير حساسة لانخفاض البروجسترون لذا تبقى سليمة في أثناء حدوث الطمث وتعمل على تجديد الطبقة الوظيفية في أثناء الطور التكاثري.

لمعظم أجزاء بطانة الرحم في أثناء الدورة الطمثية. تعطي الشرايين القوسية في الطبقات الوسطى لعضلات الرحم مجموعتين من الشرايين الصغيرة (الشكل 22-14 و22-16): **شرايين مستقيمة** Straight arteries تغذي المنطقة القاعدية فقط **وشرايين حلزونية** Spiral arteries طويلة حساسة للبروجستيرون تمتد بعيداً وتغذي المنطقة الوظيفية. تتفرع الشرايين الحلزونية إلى العديد من الشرينات مشكلة شبكة من الشعيرات الدموية تشمل العديد من الأوعية المتسعة رقيقة الجدران تدعى **جوبات وعائية** Vascular lacunae.

الشكل 22-16: المدد الشرياني لبطانة الرحم. يغذي الطبقة القاعدية والوظيفية لبطانة الرحم مجموعة من الشرايين الصغيرة تنشأ من الشرايين الرحمية القوسية في الطبقة العضلية: الشرايين المستقيمة والشرايين الحلزونية على التوالي. الشرايين الحلزونية حساسة للغاية للبروجسترون وتنمو بسرعة بشكل حلزوني كلما زادت سماكة الطبقة الوظيفية تحت تأثير الستيروئيدات اللوتينية وبالتالي تؤمن الدم إلى الجملة الوعائية المجهرية التي تشمل العديد من الجوبات المبطنة بخلايا بطانية. يحمل الدم الأكسجين والمواد الغذائية إلى خلايا الطبقة الوظيفية وللجنين المتعشش في هذا النسيج. في حالة عدم وجود جنين يُفرز الغونادوتروبين لإستبدال LH وينتكس الجسم الأصفر بعد 8-10 أيام من الإباضة. يسبب انخفاض مستوى البروجسترون تضيق الشرايين الحلزونية وتغيرات أخرى تؤدي إلى نقص التروية الموضعية في الطبقة الوظيفية وانفصالها عن الطبقة القاعدية في أثناء الطمث.

الدورة الطمثية Menstrual Cycle

ينظم هرمون البروجسترون والإستروجين عمل جميع الأعضاء التناسلية الأنثوية من خلال السيطرة على نمو وتمايز الخلايا الظهارية والنسيج الضام المرافق حتى قبل الولادة فإن الخلايا تتأثر بالإستروجين والبروجسترون الجاري في دم الأم التي تصل إلى الجنين من خلال المشيمة. بعد سن اليأس يسبب انخفاض إفراز هذه الهرمونات حدوث ضمور عام في أنسجة الأعضاء التناسلية.

من سن البلوغ وحتى عمر 45-50 سنة تُحدث الهرمونات المنبهه للقند المفرزة من الغدة النخامية تغيرات دورية في تراكيز الهرمونات المبيضية التي بدورها تسبب تغيرات بنيوية دورية متحورة في بطانة الرحم في أثناء الدورة الطمثية (الشكل 22-15 و22-17). يختلف طول فترة الدورة الطمثية ولكن بشكل وسطي تبلغ 28 يوماً. تحدث الدورات الطمثية نتيجة تغيرات مبيضية مرتبطة بإنتاج خلايا بيضية لذا فإن الأنثى تكون مخصبة فقط في السنوات التي يحدث فيها دورات طمثية.

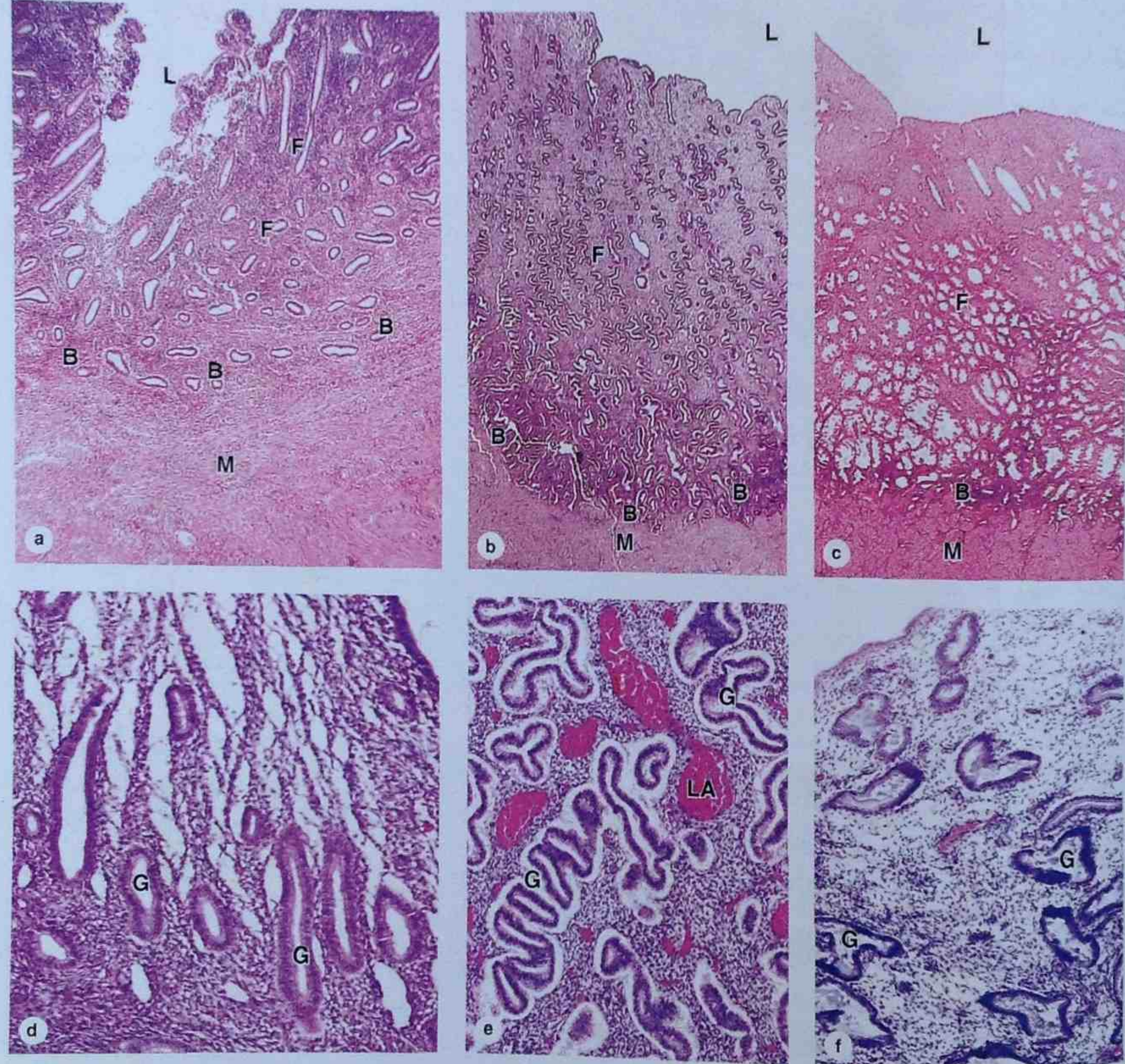
اليوم الأول من الدورة الطمثية هو عادة اليوم الذي يظهر فيه النزف الدموي الطمثي. يتكون النزف الطمثي من بطانة الرحم المتنكسة مختلطة مع الدم الناتج عن تمزق الأوعية الدموية. يستمر **الطور الطمثي** 3-4 يوم وسطياً ويدعى الطور التالي للطور الطمثي **الطور التكاثري** الذي يستمر نحو 8-10 أيام وسطياً **والطور الإفرازي** الذي يبدأ بعد الإباضة ويستمر 14 يوماً (الشكل 22-15). تحدث التغيرات البنيوية في أثناء الدورة بشكل تدريجي وتكون الأنشطة المميزة لهذه الأطوار متداخلة إلى حد ما.

الطور التكاثري Proliferative Phase

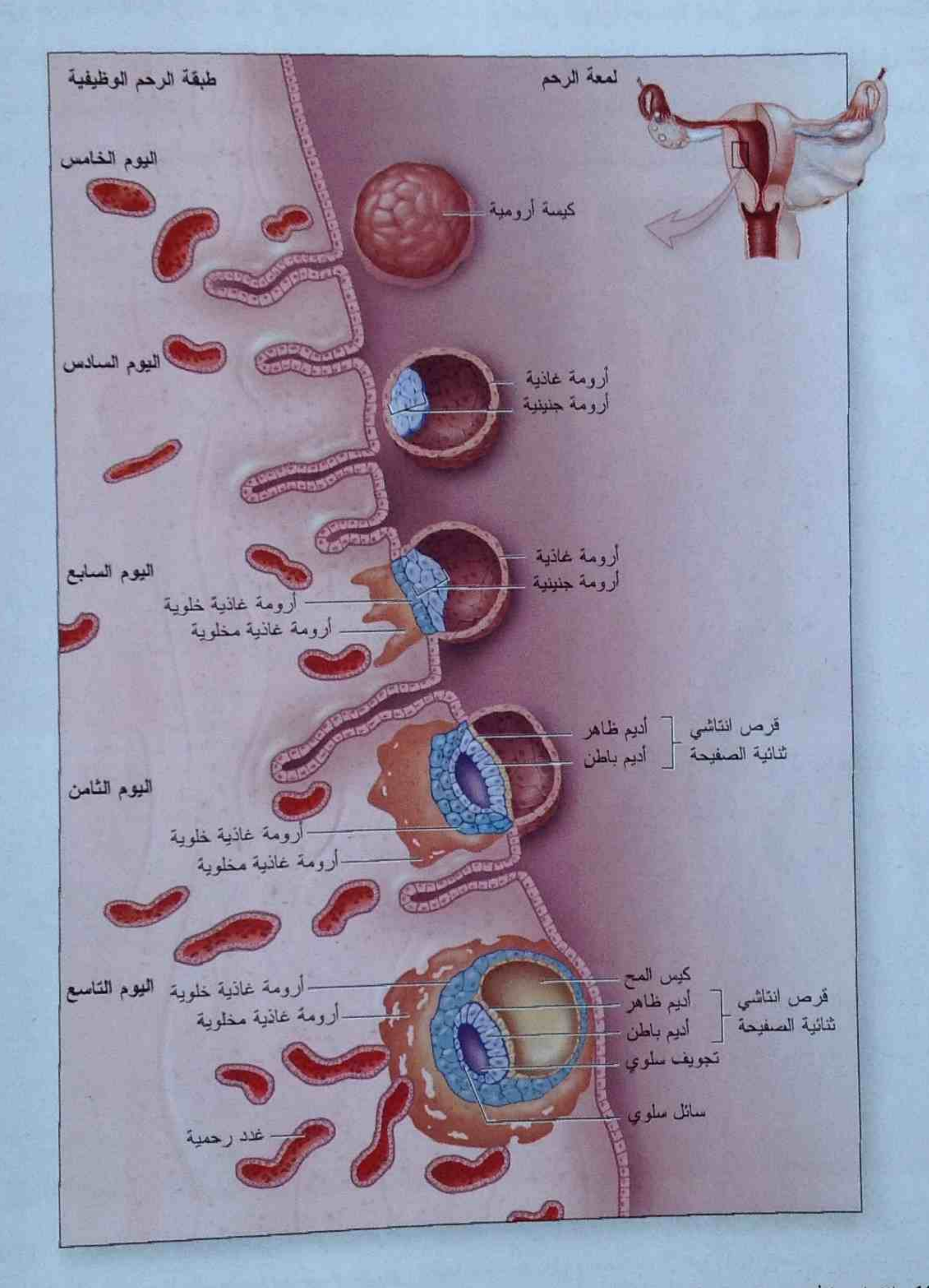
بعد الطور الطمثي فإن مخاطية الرحم نسبياً رقيقة (ما يقارب 0.5 مم). تتزامن بداية **الطور التكاثري** والمسمى أيضاً **الجريبي** أو **الاستروجيني** Follicular or estrogenic phase مع نمو سريع لمجموعة صغيرة من جريبات مبيضية يطرأ عليها تحول من جريبات ما قبل غارية إلى جريبات غارية. مع تطور القراب الداخلي تبدأ الجريبات

بإفراز الإستروجين بفعالية مما يزيد نسبته في بلازما الدم.

يؤثر الإستروجين على بطانة الرحم ويتضمن تكاثر الخلايا وإعادة بناء بطانة الرحم المفقودة في أثناء الطمث. تتكاثر خلايا النهايات القاعدية للغدد الرحمية وتهاجر وتشكل ظهارة جديدة تغطي سطح بطانة الرحم التـــي تم تعريتها في الطمث السابق. في الطور التكاثري تبطن بطانة الرحم بظهارة سطحية أسطوانية بسيطة والغدد الرحمية تكون نبيبية مستقيمة بلمعات ضيقة وخالية تقريباً (الشكل



الشكل 22-17: طور التكاثر والإفراز وقبل الطمثي في الرحم. عادة ما تتداخل الأطوار الرئيسة لدورة الرحمية ولكن تظهر تغيرات مختلفة ومميزة في الطبقة الوظيفية (F) الأقرب إلى اللمعة (L) وتأثير ضئيل على الطبقة القاعدية (B) والعضلات الرحمية (M). تتضمن الصفات المميزة لكل طور ما يلي: في معظم **الطور التكاثري** تبقى الطبقة الوظيفية رقيقة نسبياً **(a, d)** السدى أكثر خلوية والغدد الرحمية (G) نسبياً مستقيمة وضيقة وفارغة. في **الطور الإفرازي (b, e)** تكون الطبقة الوظيفية أقل كثافة خلوية وربما أسمك بأربع مرات من الطبقة القاعدية. الغدد الرحمية النبيبية ذات لمعات أوسع وتحتوي على منتجات إفرازية، لتصبح شديدة الالتفاف في النسيج السدوي آخذة مظهر زك - زاك أو لولبـــي نسيجياً. في سطح الطبقة الوظيفية جوبات واضحة واسعة مملوءة بالدم. **الطور قبل الطمثي (c, f)** القصير يبدأ بتضيق الشرايين الحلزونية والتـــي ينتج عنها عوز أوكسجينـــي يسبب انتفاخاً وتحللاً في الغدد الرحمية (G). يتكثف النسيج السدودي في المنطقة المحيطية بالطبقة الوظيفية وتبدو المنطقة القريبة من الطبقة القاعدية ذات بنية شبه إسفنجية في هذا الوقت نتيجة ركود الدم والموت المبرمج وتحلل مطرق النسيج السدوي. a: تكبير 20، c, b تكبير 12، f , e, d تكبير 50، H&E.



الشكل 22-18: انغراس الجنين. ينتج عن التنسيق بين الإباضة وتطور بطانة الرحم وصول الجنين ككيسة أرومية بعد نحو 5 أيام من الإباضة أو الإخصاب عندما يكون الرحم في الطور الإفرازي المتأخر وهو الأفضل جاهزيةً لانغراس الجنين. بعد زوال النطاق الشفاف فإن المستقبلات البروتينية على الخلايا الغاذية الجنينية ترتبط باللحائن والبروتيوغليكانات في الخلايا الظهارية لبطانة الرحم. ترسل الأرومات الغاذية استطالات بين الخلايا الظهارية لبطانة الرحم لتسرع موتها المبرمج. تشكل الأرومة الغاذية طبقة مخلوية خارجية عميقة تدعى الطبقة الغاذية المخلوية. يتم تنشط و/أو تحرير الأنزيمات المحللة للبروتينات المعدنية المطرقية (MMPs) موضعياً لهضم الصفيحة القاعدية والمكونات الأخرى في السدى مما يسمح للجنين بالتطور ليصبح محاطاً بالسدى. حتى تتشكل الزغابات للمشيمية المبكرة يمتص الجنين المنغرس المواد الغذائية والأوكسجين من نسيج بطانة الرحم وحويبات الدم.

17-22). يمكن مشاهدة أشكال انقسامية من الخلايا الظهارية والأرومات الليفية. تتجمع تدريجياً صهاريج الشبكة الخشنة في خلايا الغدد الرحمية وتزداد أجهزة غولجي للتحضير لنشاطها الإفرازي. يزداد طول الشرايين الحلزونية عند إعادة بناء ونمو الطبقة الوظيفية وتتشكل جملة وعائية كثيفة قرب سطح الطبقة الوظيفية. في نهاية الطور التكاثري، تصبح سماكة بطانة الرحم 2-3 مم.

الطور الإفرازي Secretory phase

بعد الإباضة، يبدأ **الطور الإفرازي أو اللوتيني** Luteal phase نتيجة تأثير هرمون البروجسترون المفرز من الجسم الأصفر. يحفز البروجسترون الخلايا الظهارية في الغدد الرحمية التي تشكلت في الطور التكاثري وتبدأ بتكديس الغليكوجين وإفرازه بالإفراز القمي. نتيجة زيادة سماكة المفرزات الغنية بالغليكوجين والبروتينات السكرية تتوسع اللمعة الغدية ونسيجياً تصبح الغدد الرحمية شديدة التعرج في هذا الطور إذ تمتلئ الجملة الوعائية السطحية ذات الجدران الرقيقة والجوبات الوعائية بالدم (الشكل 22-16 و22-17). تصل بطانة الرحم في هذا الطور إلى أقصى سماكة 5 مم نتيجة لتراكم المفرزات وتوذم سدى بطانة الرحم.

في حالة حدوث إخصاب في اليوم التالي للإباضة ينتقل الجنين إلى الرحم ويصل إلى بطانة الرحم بعد نحو 5 أيام ويلتصق بالظهارة الرحمية عندما تكون سماكة ونشاط بطانة الرحم مثالية لانغراس وتغذية الجنين. تعد مفرزات الغدد الرحمية المصدر الرئيس لتغذية الجنين قبل وفي أثناء انغراس الجنين. إضافة لدور البروجسترون في زيادة الإفراز فإنه يثبط التقلصات العضلية الملساء القوية للرحم التي تؤثر على انغراس الجنين.

الطور الطمثي Menstrual phase

عند عدم حدوث إخصاب وانغراس جنيني يتقهقر الجسم الأصفر بعد 8-10 يوم من الإباضة وينخفض مستوى تركيز البروجسترون والإستروجين في الدم مما يؤدي إلى بدء حدوث الطمث (الشكل 22-15). يؤدي انخفاض البروجسترون إلى: (1) حدوث نوبات تقلصية عضلية في الشرايين الحلزونية ضمن الطبقة الوظيفية مما يؤدي إلى اضطراب في جريان الدم الطبيعي، (2) زيادة تصنيع البروستاغلاندين في الخلايا البطانية الشريانية والذي يسبب تضيقاً في الأوعية الدموية وعوزاً أوكسجينياً موضعياً. تبدأ الخلايا المعرضة لعوز الأوكسجين بتحرير السيتوكينات التي تزيد من نفوذية الأوعية وهجرة الكريات البيضاء. تحرر الكريات البيضاء الكولاجيناز والعديد من الأنزيمات المطرقية الأخرى المفككة للبروتينات المعدنية المطرقية MMP التي تعمل على تخريب الأغشية القاعدية ومكونات المطرق خارج الخلوي (الشكل 22-17). لا تتأثر الطبقة القاعدية لبطانة الرحم نسبياً بنشاطات الطور الطمثي لعدم اعتمادها على الشرايين الحلزونية الحساسة للبروجسترون. إلا أن الأجزاء الرئيسة للطبقة الوظيفية بما فيها الظهارة السطحية ومعظم أجزاء الغدد الرحمية والنسيج السدوي والجوبات الممتلئة بالدم تنفصل من بطانة الرحم وتتساقط كجريان **طمثي أو الحَيْض** Menses. يحد تضيق الشرايين الحلزونية عادة من فقدان الدم في أثناء الطمث ولكن يخرج بعض الدم من النهايات المفتوحة من الوريدات. تختلف كمية بطانة الرحم والدم المفقود بين النساء وفي نفس المرأة في أوقات مختلفة.

في نهاية الطور الطمثي تصبح بطانة الرحم رقيقة وجاهزة لبداية دورة جديدة وتعاود خلاياها بناء المخاطية من جديد. يلخص الجدول 22-1 الأحداث الأساسية التي تحدث في الدورة الطمثية.

التطبيق الطبي

الانتباذ البطاني الرحمي Endometriosis اضطراب شائع جداً، فبدلاً من خروج الخلايا الحية من بطانة الرحم من خلال السيلان المهبلي في أثناء الحيض فإنها ترتد راجعة باتجاه أحد أنبوبي الرحم أو كلاهما. من الأماكن الشائعة لحدوث مثل هذا النمو هو أنبوبا الرحم وسطح المبيض أو بطانة الصفاق تحت تأثير البروجسترون والإستروجين فإن النسيج الخارجي ينمو وينتكس شهرياً مسبباً ألماً والتهاباً وتشكل كيسات والتصاقات ونسيج ندبي يؤدي إلى العقم إذا لم يتم استئصاله.

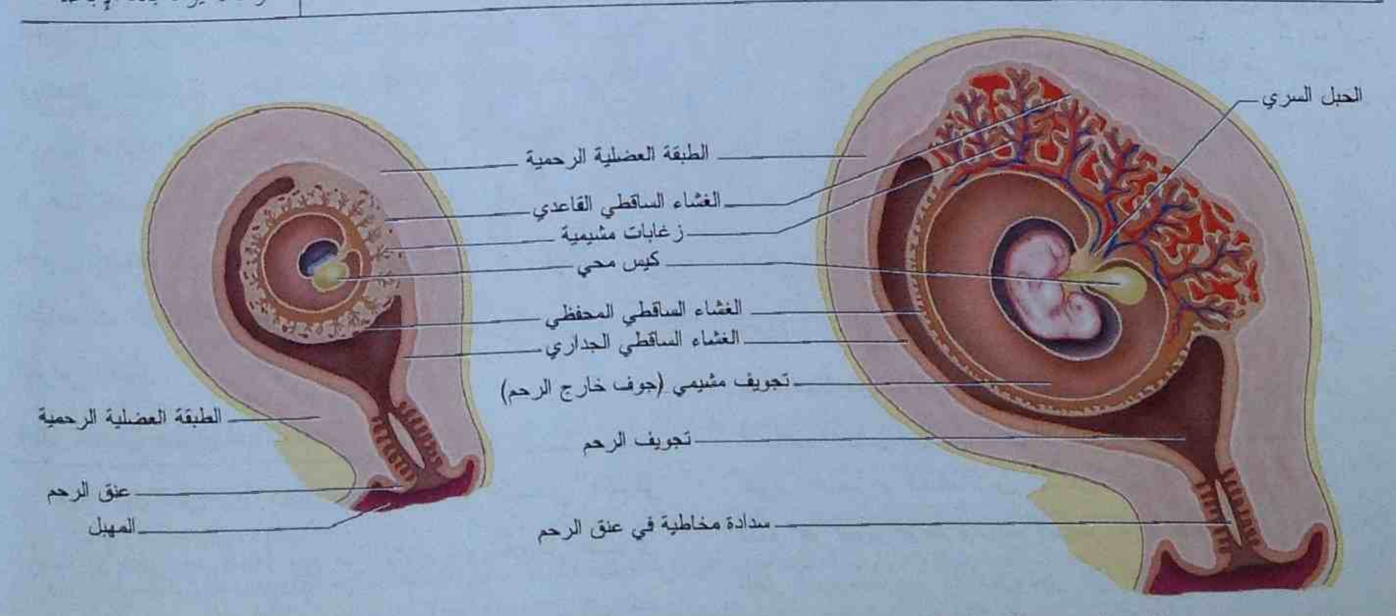
الانغراس الجنيني، غشاء الساقطة والمشيمة
Embryonic Implantation, Decidua, & placenta

يتم الإخصاب في أمبولة الأنبوب الرحمي وتخضع اللاقحة الناتجة لانقسام فتيلي مع تحركها باتجاه الرحم. في هذه المرحلة يبقى الجنين محاطاً بالنطاق الشفاف وله نفس حجم البويضة عند الإخصاب. تدعى الخلايا الناتجة عن الانقسامات اللاحقة **قسيمات أرومية** Blastomers ويشكل التجمع الكثيف للقسيمات الأرومية **التوتية** Morula. نظراً لكون اللاقحة لا تنمو في الحجم تصبح القسيمات الأرومية أصغر حجماً مع كل انقسام.

يصل الجنين إلى الرحم في اليوم 4-5 بعد الإخصاب ويزول النطاق الشفاف وبنفس الوقت يتطور تجويف في وسط التوتية ويدخل الجنين مرحلة **الكيسة الأرومية** Blastocyst من التطور. تعيد القسيمات الأرومية تنظيم نفسها كطبقة محيطية تدعى **الأرومة الغاذية** Trophoblast حول التجويف بينما يتجمع عدد قليل من الخلايا داخل

الجدول 22-1: ملخص أحداث الدورة الطمثية.

	أطوار الدورة الطمثية				
	الطور التكاثري	الطور الإفرازي			الطور التكاثري
التأثيرات الأساسية للهرمونات النخامية	يحفز FSH النمو السريع للجريبات المبيضية	يفرز LH بحدوده القصوى من النخامية في بداية الطور الإفرازي بسبب تحفيز الإستروجين، لإحداث الإباضة وتطور الجسم الأصفر			
الأحداث الأساسية في المبيض	نمو الجريبات المبيضية ووصول الجريب السائد إلى مرحلة ما قبل الإباضة	الإباضة	تطور الجسم الأصفر	تراجع الجسم الأصفر	
الهرمون المبيضي السائد	الاستروجينات المفرزة من الجريبات النامية تؤثر على المهبل وأنبوب الرحم والرحم	يفرز البروجسترون من الجسم الأصفر ويؤثر على الرحم		توقف إفراز البروجسترون	
الأحداث الأساسية في بطانة الرحم	تنمو المخاطية بعد الطمث	زيادة نمو المخاطية، التفاف الغدد الرحمية، إفراز			تساقط جزء من المخاطية نحو 14 يوماً بعد الإباضة



الشكل 22-19: الساقطة، المشيمة المبكرة والأغشية الجنينية الخارجية. بعد الانغراس وفي أثناء الحمل، تبدو خلايا النسيج الضام في بطانة الرحم كخلايا ساقطية كبيرة تتميز بنشاطها التصنيعي. تدعى بطانة الرحم بالساقطة بمناطقها الثلاث الموضحة في الأشكال التخطيطية. الساقطة القاعدية والساقطة المحفظية والساقطة الجدارية.

هذه الطبقة مشكلةً **أرومة جنينية** Embryoblast أو **كتلة خلوية داخلية** Inner cell Mass (الشكل 22-18). تبقى الكيسة الأرومية في لمعة الرحم 2-3 يوم منغمسة في إفرازات الغدد بطانة الرحم.

يشمل **التعشيش أو الانغراس** Implantation, or Nidation التصاق الكيسة الأرومية بسطح الخلايا الظهارية لبطانة الرحم في مرحلة الطور الإفرازي المتأخر واختراقها بتحلل البروتينات من خلال الظهارة والوصول إلى النسيج السدوي الموجود تحت الظهارة (الشكل 22-18)، تستغرق العملية 3 أيام. تُسير خلايا الأرومات الغاذية أحداث التعشيش، في أثناء ذلك الوقت تعيد خلايا الأرومة الجنينية انتظامها على شكل تجويفين: **سَلَوي** (أمنيوسي) Amnion **وكيس المح** Yolk sac. في المكان الذي تتصل فيه الخلايا المبطنة لهذين التجويفين يتطور **القرص الجنينـــي مزدوج الصفيحة** Embryonic disc bilaminar مع طبقة **الأديم الظاهر** Epiblast المتواصلة مع التجويف السَلَوي وطبقة من **الأديم الباطن** Hypoblast المتواصلة مع كيس المح (الشكل 22-18).

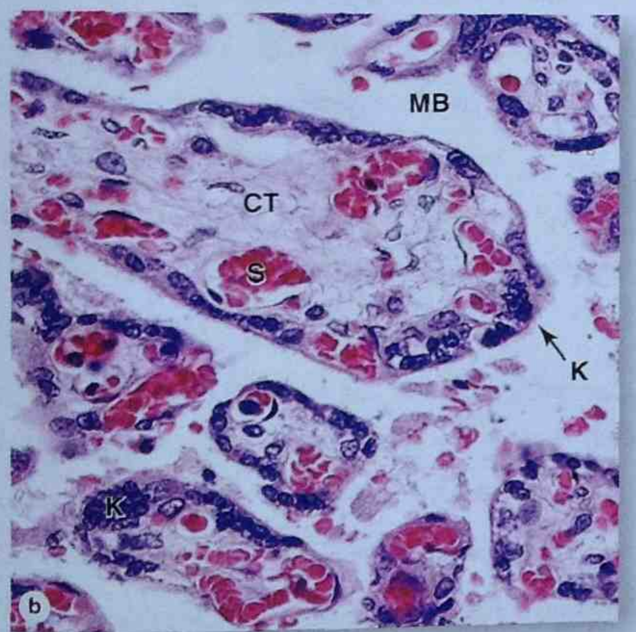
تتطور جميع الأجزاء الجنينية من هذا القرص الجنينـــي المبكر. يشكل كيس المح والسَّلَى بنـــى خارج جنينية إلا أن السلى يستمر خلال الحمل. تتمايز الأرومة الغاذية في أثناء الانغراس إلى **أرومَة غاذيَة خَلَويَّة** Cytotrophoblast وأكثر سطحياً **أرومَة غاذيَّة مَخْلَويَّة** Syncytiotrophoblast (هي كتلة غائرة متعددة النوى)، كلاهما يساهمان في تشكيل الجزء الجنينـــي من المشيمة. بعد نحو 9 أيام من الحمل، ينغرس الجنين بشكل كامل في بطانة الرحم ويحصل على المواد الغذائية من الدم ومفرزات بطانة الرحم. تحرر خلايا الأرومة الغاذية سيتوكينات مضادة للالتهاب لمنع رد فعل معاكس للرحم على الجنين المنغرس ويضاف إليها لاحقاً إفراز العديد من العوامل الجنينية المحلية التـــي تشكل التحمل المناعي للجنين طول فترة الحمل.

تخضع سدى بطانة الرحم لتغيرات جذرية بعد عملية التعشيش. تصبح الأرومات الليفية كبيرة ومتعددة السطوح وأكثر نشاطاً بتصنيع البروتينات ويطلق عليها عندئذ **خلايا ساقِطيَّة** Decidual cells، ويعرف كامل بطانة الرحم في هذه الحالة **الغشاء الساقطي** Decidua. يتضمن **الغشاء الساقطي: ساقطي قاعدي** Decidua basalis يتوضع بين الجنين وطبقة العضلات الرحمية **وساقطي محفظي** Decidua capsularis يتوضع بين الجنين ولمعة الرحم **وساقطي جداري** Decidua Parietalis يشمل ما تبقى من الغشاء الساقطي (الشكل 22-19).

المشيمة Placenta مكان تبادل المواد الغذائية والفضلات والأوكسجين وثانـــي أوكسيد الكربون بين الأم والجنين وتتكون من أنسجة جنينية وأمية. ينشأ الجزء الجنينـــي، **الشيماء** Chorion، من الأرومة الغاذية بينما يشكل الجزء الأمومي، الغشاء الساقطي القاعدي. تشكل طبقتا الأرومة الغاذية **زغابات مشيمية** Chorionic villi تبرز في الجوبات المليئة بالدم للساقطة وتؤمن سطحاً أكبر لامتصاص المواد الغذائية والأوكسجين. تغزو الزغابات اللحمة المتوسطية الجنينية وتتطور في نهاية الأسبوع الثالث من الحمل شعيرات دموية عريضة تتواصل مع الجملة الوعائية الجنينية في الزغابات. تحتوي المشيمة في النهاية على آلاف الزغابات المشيمية يتفرع كل منها عدة مرات وكل فرع يحتوي على واحد أو أكثر من العرى الشعيرية. تنغمس الزغابات المشيمية في بركة من دم الأم، وتمتلك مساحة كبيرة لتبادل المستقلبات (الشكل 22-20). يحصل تبادل الغازات والمواد الغذائية والفضلات بين دم الجنين في الشعيرات ودم الأم الذي تنغمس فيه الزغابات المشيمية عبر الانتشار من خلال طبقة الأرومة الغاذية والنسيج الضام للزغابات والشعيرات الدموية في بطانة الرحم.

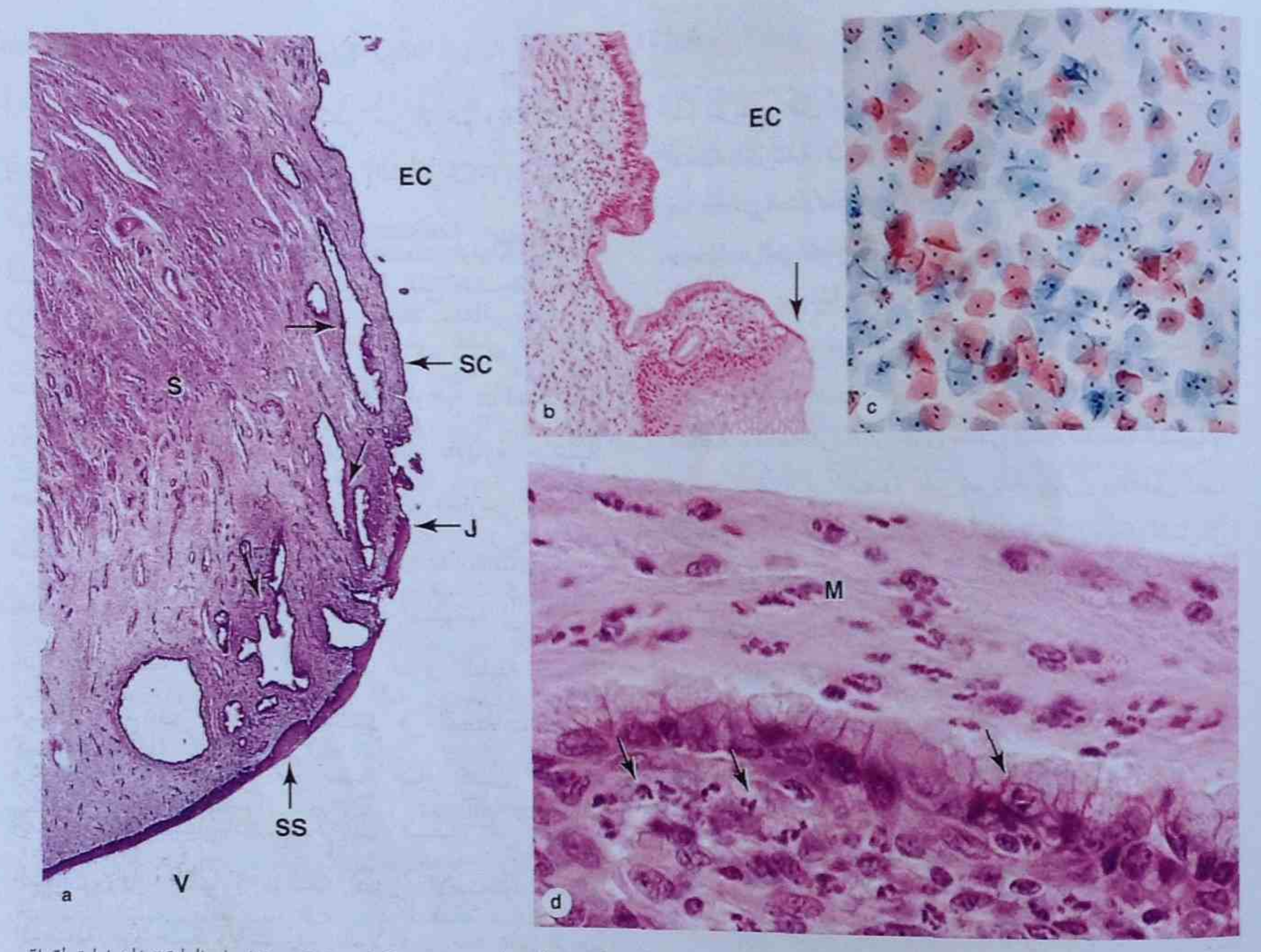
تعد المشيمة عضواً صماوياً مفرزاً للـــ HCG والهرمون الموجه الدرق المشيمي والهرمون الموجه للقشرة المشيمي والإستروجينات والبروجسترون والهرمونات الأخرى. يمكن الحصول على معلومات تفصيلية عن تطور الجنين وتشكل وبنية المشيمة من كتب علم الجنين.







الشكل 22-20: المشيمة الولادية. تحتوي المشيمة على زغابات مشيمية من الجنين وفراغات حوضية دموية في الغشاء الساقطي للأم. (**a**) صورة بتكبير ضعيف لمشيمة ولادة تتضمن مقاطع من العديد من جذوع زغابات تحتوي على شرايين (A) وأوردة الجملة الوعائية خارج الجنينية (V) والمئات من فروع زغبية صغيرة (أسهم) تحتوي على نسيج ضام وجملة وعائية مجهرية. يملأ الدم الأمومي (MB) الفراغ حول الزغابات. تكبير 50، صبغة H&E. (**b**) بتكبير أقوى، النسيج الضام في الزغابة (CT) يبدو شبيه باللحمة المتوسطة ومحاط بخلايا ظهارية من الأرومة الغاذية بما فيها الظهارة الغاذية الخلوية الداخلية والأرومة الغاذية المخلوية الخارجية. في العديد من المناطق فإن نوى طبقة الأرومات الغاذية المخلوية تشكل عناقيد أو عقوداً على سطوح الزغابات (K). تفصل الأرومة الغاذية أشباه الجيوب (S) والأوعية الأخرى المحتوية على دم جنيني عن الدم الأمومي (MB) في المسافة بين الزغابية، تكبير 200، صبغة H&E. (**c**) تكبير عالٍ للشكل (**b**) يبين فروع زغابية تحتوي كل منها على العديد من الشعيرات الدموية (C) وأشباه جيوب دموية واسعة (S) مملوءة بدم جنيني. في نهاية الحمل يتناقص عدد الأرومات الغاذية الخلوية بشكل كبير في العديد من المناطق الزغابية. توجد طبقة رقيقة واحدة من الأرومات الغاذية المخلوية المستندة على غشاء قاعدي يحيط بالزغابة في هذه المناطق (أسهم). يغطى سطح الأرومة الغاذية المخلوية الخارجية بكثافة بزغيبات تزيد من السطح الامتصاصي وتحتوي على العديد من المستقبلات والنواقل لأخذ المواد من دم الأم. الأوعية الدموية خارج الجنينية تصبح مرافقة بشدة للمناطق المحتوية على طبقة رقيقة من أرومات غاذية لانتشار غزير للمواد بين حوضين من الدم بشكل كامل. تكبير 400، صبغة H&E.



الشكل 22-21: عنق الرحم. الجزء السفلي من الرحم الذي يمتد إلى الجزء العلوي للمهبل. (**a**) صورة مجهرية تبين تواصل الطبقة المخاطية لقناة عنق الرحم الداخلية (EC) مع بطانة الرحم، وهي مبطنة بظهارة أسطوانية بسيطة (SC). تحتوي بطانة عنق الرحم على طيات والعديد من غدد عنق الرحم متفرعة وكبيرة (أسهم) تفرز مخاطاً تحت تأثير الهرمونات المبيضية والتـي تتوسع غالباً. في الفتحة الخارجية لعنق الرحم بين منطقة اتصال قناة عنق الرحم بالمهبل (V) يوجد تغير مفاجئ (J) حيث تتحول الظهارة الأسطوانية البسيطة إلى الظهارة الحرشفية المطبقة (SS) تغطي المهبل والجزء الخارجي لعنق الرحم. تكبير 15، صبغة H&E.

(**b**) تكبير أقوى لمنطقة التحول (أسهم) وبطانة قناة عنق الرحم أكثر وضوحاً. تكبير 50، صبغة H&E. (**c**) صورة مجهرية تظهر خلايا تقشيرية مأخوذة من خلايا عنق الرحم الخارجي. تتلون الخلايا الحرشفية على الشريحة بطريقة لُطاخَةُ Papaniclaou باستخدام الهيماتوكسلين وبرتقال G والأيوزين بشكل متباين حسب نسبة إحتوائها على الكيراتينات، تحتوي الخلايا السطحية على كيراتين هيولي كثيف يتلون باللون الوردي البرتقالي بينما الخلايا غير المتمايزة المتوضعة بشكل كامل تحت الخلايا السطحية تتلون هيولاها باللون الأخضر المزرق وفيها نوى كبيرة. على غير العادة فإن العدد الكبير من خلايا ذات لون أخضر - مزرق ونوى غير نموذجية أو ذات تشوهات خلوية يحتاج لاختبارات إضافية للكشف عن احتمالية وجود سرطان عنق الرحم وهو من السرطانات الشائعة. تكبير 200، لُطاخَةُ Papaniclaou (**d**) صورة مجهرية بالتكبير العالي لبطانة عنق الرحم معرضة لنسبة عالية من الميكروبات، تحتوي فيها الطبقة المخاطية على أعداد كبيرة من العدلات والكريات البيضاء الأخرى تشكل جزءاً هاماً من رد الفعل المناعي الخلقي في هذه المنطقة. تظهر مثل هذه الخلايا في الصفيحة الخاصة والظهارة (أسهم)، ولكنها تظهر بأعداد كبيرة جداً في طبقة المخاط (M) التـي تم تثبيتها مع هذه العينة. تكبير 400، صبغة H&E.

التطبيق الطبي

يحدث الالتصاق الأولي للجنين عموماً في الجدار الظهري أو البطني لجدران جسم الرحم، قد يحصل الالتصاق أحياناً بالقرب من الفتحة الداخلية. في هذه الحالة تتوضع المشيمة بين الجنين والمهبل مما يؤدي إلى انسداد مكان عبور الجنين في أثناء الولادة؛ تدعى هذه الحالة الانزياح المشيمي placenta previa التي يكشفها الطبيب الممارس ويتم إخراج الجنين بعملية قيصرية وإلا يموت الجنين. يلتصق الجنين أحياناً بظهارة القناة الرحمية. يندر دخول اللاقحة إلى التجويف البطني والتصاقها وتطورها فيه.

عنق الرحم Uterine Cervix

يمثل الجزء السفلي الأسطوانـــي من الرحم ويختلف في بنيته النسيجية عن بقية أجزاء الرحم (الشكل 22-1). تتكون مخاطية عنق الرحم الداخلية Endocervix من ظهارة أسطوانية بسيطة مفرزة للمخاط تستند على صفيحة خاصة سميكة. تدعى المنطقة من عنق الرحم التـــي تفضي فيها قناة عنق الرحم الداخلي إلى المهبل **الفوهة الخارجية** External os والتـــي تبرز فوق المهبل العلوي وتغطى بظهارة حرشفية مطبقة من الطبقة المخاطية لعنق الرحم الخارجي. توجد منطقة اتصال مميزة أو **منطقة تحول** Transformation zone يحدث فيها تحول مفاجئ من ظهارة أسطوانية إلى ظهارة حرشفية مطبقة (الشكل 22-21). تحتوي الطبقة العميقة الوسطى من عنق الرحم على القليل من العضلات الملساء وتتكون بشكل أساسي من نسيج ضام كثيف. ترتشح العديد من اللمفاويات والكريات البيضاء من النسيج السدوي إلى الظهارة المطبقة لتعزيز الاستجابة المناعية الموضعية ضد الميكروبات. قبل الولادة يتوسع عنق الرحم بشكل كبير جداً وتعزى ليونته للتحلل الكولاجينـــي الكثيف في السدى.

تحتوي الطبقة المخاطية لعنق الرحم الداخلي على العديد من **غدد عنق الرحم** Cervical glands التـــي تنتج المخاط والتـــي غالباً ما تكون متوسعة. تتوذم مخاطية عنق الرحم نتيجة تغير تراكيز الهرمونات في أثناء الدورة الرحمية والتأثير على نشاط غدد العنق. تتأثر الطبقة المخاطية لهذا الجزء من عنق الرحم نسيجياً بشكل أقل من بطانة الرحم ولا تتوسف في أثناء الطمث. تلعب مفرزات عنق الرحم الدورية دوراً هاماً في الإخصاب وبداية الحمل. في أثناء الإباضة تبلغ مفرزات عنق الرحم أقصى درجاها وهي مائية تسهل حركة النطاف في الرحم . في الطور الإفرازي فإن ارتفاع مستوى البروجسترون تجعل مفرزات عنق الرحم أكثر لزوجة وتمنع عبور النطفة والميكروبات إلى داخل جسم الرحم. في أثناء الحمل تتكاثر الغدد المخاطية في عنق الرحم وتفرز سائلاً لزجاً غنياً بالمخاط والذي يشكل سدادة في قناة عنق الرحم الداخلية.

التطبيق الطبي

*ينشأ سرطان عنق الرحم Cervical carcinoma من الظهارة المطبقة الحرشفية. يشاهد بشكل شائع إلا أن معدل الوفاة انخفض بسرعة في العالم نظراً لسهولة الكشف عنه في مراحله المبكرة بوساطة برامج المسح الروتينية، من هذه الفحوص دراسة خلايا عنق الرحم بوساطة **الفحص الخلوي التقشري** Exfoliative cytology، حيث تؤخذ عينة من خلايا عنق الرحم خاصة من منطقة التحول بين الظهارة الأسطوانية البسيطة والظهارة المطبقة بوساطة فرشاة أو ملْوق خشبي (شبيه بالملعقة الخشبية). توضع المسحة أو السحجة على شريحة وتُلون وتُفحص تحت المجهر. فالتغيرات غير الطبيعية للخلايا تشير لاحتمال التسرطن في الخلايا الظهارية في اختبار " لُطاخَةُ عُنُقِ الرَّحِمِ" او" لُطاخَةُ بابا Pap وتعزى التسمية لمكتشفها العالم جورج بابانيكولا الذي قدم هذه التقنية التشخيصية عام 1920.*

عموماً، يحدث النمو غير الطبيعي (فرط تَنَسُّج Dysplasia) مع احتمال تطوره إلى سرطان في منطقة التحول بين الظهارة الأسطوانية البسيطة والحرشفية المطبقة في عنق الرحم، وخاصة عند احتواء الخلايا على فيروس الوَرَم الحُلَيمِيّ (HPV) الشائع الحدوث.

المهبل Vagina

يخلو جدار **المهبل** من الغدد ويتكون من ثلاث طبقات **مخاطية وعضلية وبرانية**. ينتج المخاط الموجود في اللمعة من إفرازات الغدد المخاطية في عنق الرحم. في أثناء الجماع تُفرز كمية إضافية من المخاط من **زوج من الغدد الدهليزية الكبيرة** والعديد من الغدد الدهليزية الصغيرة Vestibular glands التـــي تفضي إلى الدهليز، الذي هو فراغ مغلف ضمن الشفرين الصغيرين يحتوي أيضاً على فتحة مهبلية وإحليلية ونسيج ناعظ أمامي هو البظر. تلتحم الظهارة الحرشفية المطبقة المغطية للعديد من مكونات الدهليز والتـــي تشكل **الأعضاء التناسلية الخارجية** External genitalia مع بشرة الجلد المحيط بها. تغزر في الطبقة المخاطية لهذه البنـــى أعصاب حسية والعديد من المستقبلات اللمسية التـــي توجد عادة في الجلد (الفصل 18) وتلعب دوراً في الإثارة الجنسية.

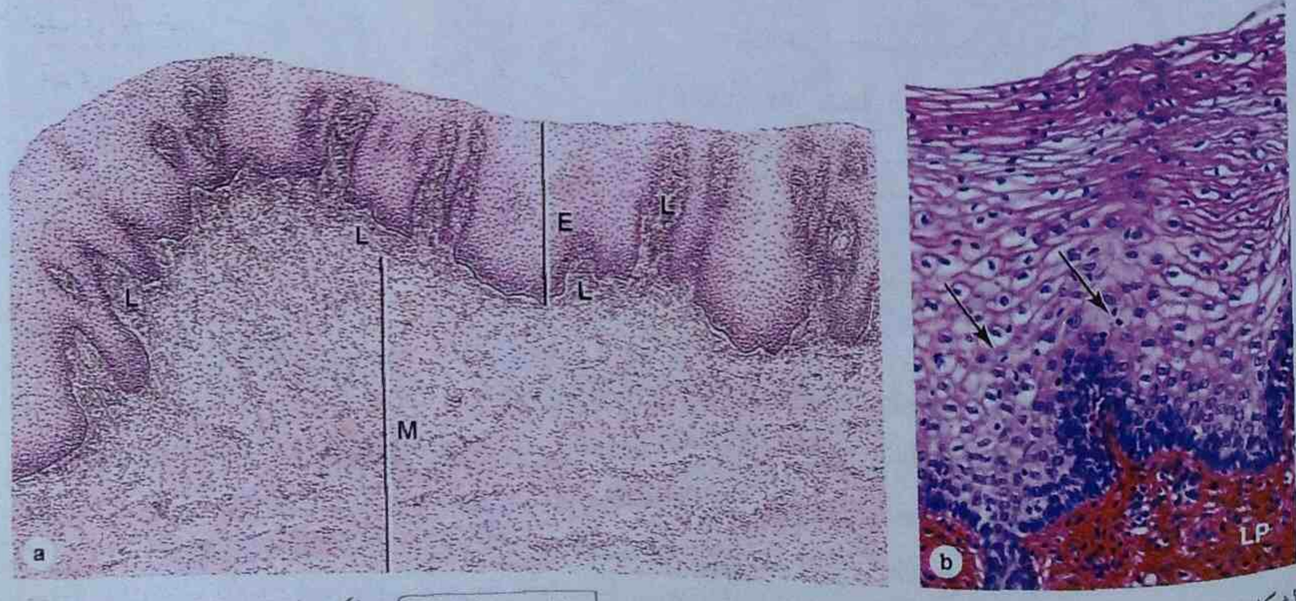
تتكون مخاطية المهبل في البالغين من ظهارة حرشفية مطبقة سماكتها 150-200 ميكرون. تحتوي خلاياها على القليل من الكيراتين الزجاجي دون التقرن وتشكيل صفائح كيراتينية كما في ظهارة الجلد. تحت تأثير الإستروجين تقوم خلايا الظهارة في المهبل بتصنيع وتكديس الغليكوجين. عند التوسف تقوم البكتريا باستقلاب الغليكوجين إلى حمض اللبن مسبباً انخفاض درجة pH في المهبل الذي يساهم بوظيفة حماية ضد الميكروبات الممرضة.

الصفيحة الخاصة في المخاطية غنية بالألياف المرنة والعديد من الحليمات الدقيقة البارزة في الطبقة الظهارية (الشكل 22-22). يحتوي النسيج الضام المهبلي بشكل طبيعي على كميات كبيرة نسبياً من اللمفاويات والعدلات. في الطور الطمثي وقبل الطمثي ترشح الكريات البيضاء مخاطية المهبل وتعبر إلى اللمعة. تحتوي مخاطية المهبل على القليل من النهايات العصبية الحسية.

تتكون الطبقة العضلية في المهبل بشكل أساسي من طبقتين مميزتين من العضلات الملساء تتوضع كحزم دائرية بالقرب من المخاطية وحزم طولانية سميكة بالقرب من الغلالة البرانية. تكثر الألياف المرنة في النسيج الضام الكثيف للغلالة البرانية مما يعطي الجدار القوة والمرونة لربطه بالأنسجة المحيطية. تحتوي الطبقة الخارجية على ضفيرة وريدية كثيفة وأوعية لمفاوية وأعصاب.

الغدد الثديية Mammary Glands

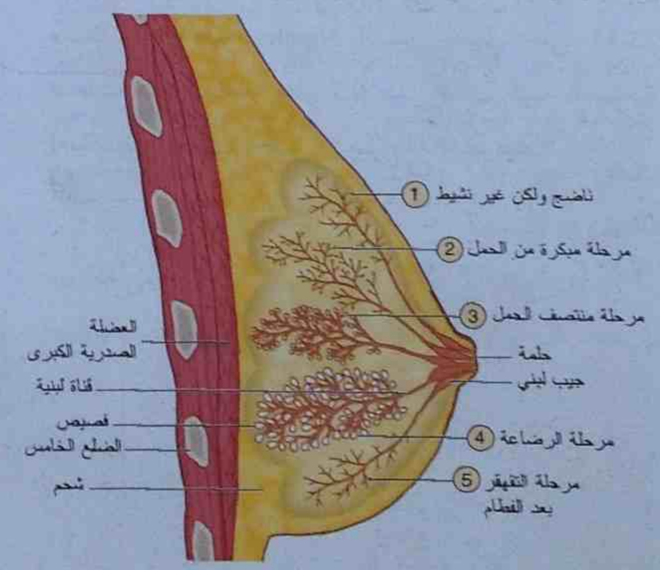
تتطور **الغدد الثديية** جنينياً كانغمادات في سطح الأدمة الظاهر على طول الخطين البطنيين، خطي اللبن، من الإبطين إلى المنطقة الإربية. في الإنسان هذه المجموعة من الغدد على جانبي الصدر تشبه الغدد العرقية المتحورة المُفْتَرَزَة (ذات إفراز قمي). تتألف كل غدة من 15-25 **فصاً** مكوناً من غدد نبيبية سنخية مركبة تُفرز اللبن لتغذية حديثي الولادة. يُفصل كل فص عن الآخر بنسيج ضام كثيف مع الكثير من النسيج الشحمي، لكل فص قناة مفرغة لبنية مستقلة (الشكل 22-23). يبلغ طول **القنوات المفرغة اللبنية** Lactiferous duct 2-4.5 سم للواحدة، تنتهي بشكل مستقل في **الحلمة** Nipple التي تحتوي على 15-25 فتحات شبه مسامية بقطر 0.5 مم. تختلف البنية النسيجية لغدة الثدي حسب الجنس والعمر والحالة الوظيفية.



الشكل 22-22: المهبل. يتكون المهبل من الطبقات التالية: مخاطية، عضلية، برانية. لا يوجد غدد إفرازية ولكن الخلايا في الظهارة الحرشفية المطبقة اللاقرنية تمتلئ بالغليكوجين قبل توسفها. ترتشح من الأوردة الرقيقة الجدران للطبقة المخاطية والعضلية سائلاً إلى الظهارة. **(a)** صورة مجهرية تُظهر غزارة الصفيحة الخاصة بالخلايا (L) وتمتد منها حليمات ضيقة إلى الظهارة (E). الحليمات والصفيحة الخاصة بأكملها غنية جداً باللمفاويات والعدلات الواقية. تحتوي الطبقة العضلية (M) على حزم من عضلات ملساء تنتظم دائرياً بالقرب من المخاطية وأخرى طولانية قرب الطبقة البرانية. تكبير 60، صبغة H&E. **(b)** تكبير عالٍ لظهارة المهبل والصفيحة الخاصة (LP) تبين ارتشاح الكريات البيضاء (أسهم) بين خلايا الظهارة من النسيج الضام. تكبير 200، صبغة PSH.

تطور الثدي في أثناء البلوغ الجنسي
Breast Development during Puberty

تتركب غدتا الثدي قبل البلوغ في كلا الجنسين من **جيوب لبنية** Lactiferous sinuses قرب الحلمة فيها قنوات متفرعة صغيرة منبثقة من هذه الجيوب. يزداد حجم الثدي في أثناء البلوغ عند الفتيات نتيجة تراكم الخلايا الشحمية في النسيج الضام ولزيادة نمو وتفرع الجهاز القنوي. تنمو الحلمة في الحجم مع نمو الجيوب اللبنية. في المرأة البالغة غير الحامل يعد الفص الوحدة البنيوية المميزة لمتن الغدة والذي يتكون من العديد من **الفصيصات** تدعى أحياناً **الوحدات الفصيصية القنوية الانتهائية** Terminal duct lobular units. يتألف كل فصيص من عدة قنوات صغيرة متفرعة متصلة بوحدات إفرازية ابتدائية صغيرة (الشكل 22-23). ينغمس الجهاز القنوي في نسيج ضام رخو وعائي ونسيج ضام أكثف وأقل خلوية يفصل الفصوص عن بعضها.



الشكل 22-23: غدة الثدي. يبين الشكل هنا بنـى وأنسجة الثدي إضافة إلى سلسلة التغيرات التـي تحدث في جملة القنوات والوحدات الإفرازية قبل وفي أثناء وبعد الحمل والرضاعة. (1) قبل الحمل فإن الغدة غير نشيطة مع قنوات صغيرة والقليل من الأسناخ الإفرازية الصغيرة. (2) تتطور الأسناخ وتبدأ بالنمو في مرحلة الحمل المبكر. (3) تصبح الأسناخ والقنوات كبيرة الحجم في منتصف الحمل ولها لمعات متسعة (4) في فترة الولادة وفترة الرضاعة تتوسع الأسناخ بشكل كبير وتبدي أقصى نشاطها في إفراز مكونات اللبن. (5) تنتكس الأسناخ والقنوات بعد الفطام بالموت المبرمج.

تبطن الجيوب اللبنية بظهارة مكعبة مطبقة بينما تبطن القنوات اللبنية والقنوات الانتهائية بظهارة مكعبة بسيطة مغطاة بخلايا عضلية ظهارية متراصة بشدة وألياف عضلية ملساء متفرقة تحيط بالقنوات الأكبر. تصبح الظهارة المبطنة للقنوات أكثر أسطوانية في ذروة ارتفاع الإستروجين. عند الإباضة وفي الطور ما قبل الطمثي يصبح النسيج الضام متوذماً بعض الشيء مما يجعل الثدي أكبر نسبياً.

يشكل الجلد المغطي للحلمة هالة Areola حول حلمة الثدي، وهو رقيق يحتوي على غدد زهمية (الفصل 18). تتواصل طبقة البشرة مع بطانة الجيوب اللبنية. تحتوي الهالة على ميلانين أكثر من أي منطقة في جلد الثدي وتزداد قتامة في أثناء الحمل. تكثر في جلد الحلمة نهايات عصبية حسية. يكثر في النسيج الضام للحلمة ألياف Human placental lactogen عضلية ملساء موازية للجيوب اللبنية تسبب انتعاظ الحلمة عند التقلص.

غدة الثدي في أثناء الحمل والرضاعة
Breasts during Pregnancy and Lactation

تنمو غدتا الثدي بشكل كبير في أثناء الحمل نتيجة العمل التآزري للعديد من الهرمونات وبشكل أساسي البروجسترون والاستروجين والبرولاكتين والهرمون المشيمي المولد للبن. تتمثل إحدى تأثيرات هذه الهرمونات بتكاثر الأسناخ الإفرازية في نهاية القنوات داخل الفصيصية (الأشكال 22-24 و22-25). تبطن الأسناخ الكروية بظهارة مكعبة وخلايا تابعة ظهارية عضلية تتوضع بين الخلايا الإفرازية والصفيحة القاعدية. تختلف درجة التطور الغدي بين الفصيصات وحتـى ضمن الفصيص الواحد.

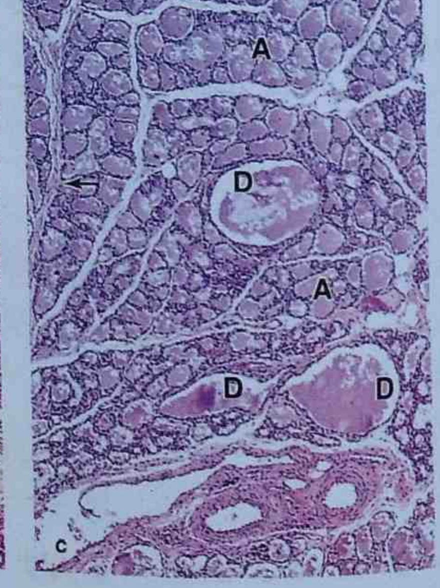
عندما تنمو وتتطور الأسناخ والجهاز القنوي في أثناء الحمل من أجل التحضير للرضاعة يصبح سدى الثدي أقل وضوحاً. يحتوي النسيج الضام الرخو داخل الفصيصات على العديد من اللمفاويات والخلايا البلازمية التـي تزداد كثيراً في نهاية الحمل عندما تبدأ إنتاج الغلوبولينات المناعية (IgA الإفرازي).

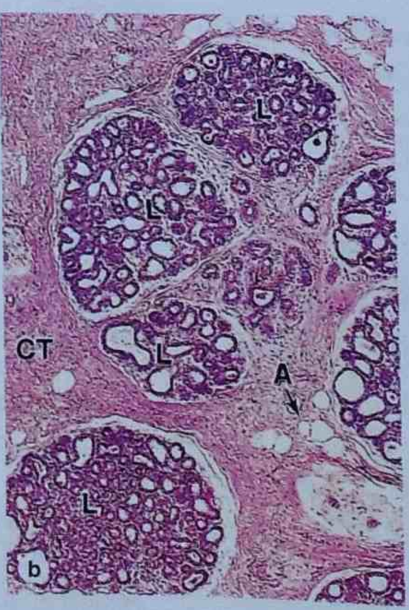
في نهاية الحمل تتوسع الأسناخ الغدية والقنوات نتيجة

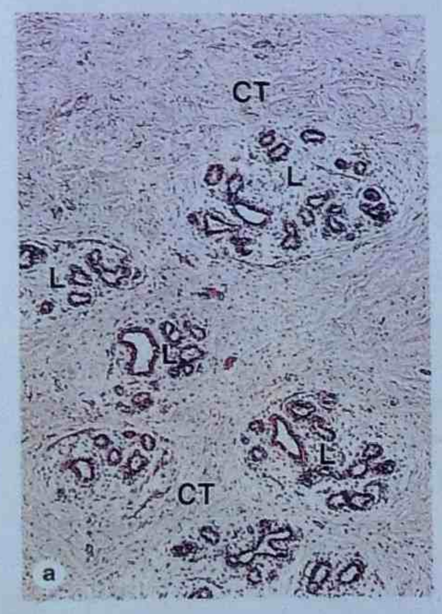
تراكم **السرسوب** (اللبأ) Colostrum، سائل غنـــي بالبروتينات وفيتامين A وكهارل نوعية تحت تأثير هرمون البرولاكتين. تتخلق الأضداد بكثرة من الخلايا البلازمية وبانتقالها إلى اللبأ عبر الرضاعة الطبيعية لحديثي الولادة لتمنحه المناعة المنفعلة.

بعد الولادة، تنخفض تراكيز البروجستيرون والإستروجين في الدم وتصبح الأسناخ الغدية نشيطة بإنتاج اللبن تحت تأثير هرمون البرولاكتين المفرز من النخامية الغدية (الفصل 20). يزداد حجم الخلايا الظهارية السنخية وتشارك بفعالية في تصنيع البروتينات والشحوم لإفرازها. تنتج الشبكة الخشنة كميات كبيرة من البروتينات، يتم معالجتها في أجهزة غولجي وتُعَلَّب بحويصلات إفرازية وتُطرح **بالإخراج الخلوي الفارز** (دائم الذورة) إلى اللمعة (الشكل 22-26). تتشكل في هيولى الخلايا السنخية قطيرات دهنية كروية الشكل تحتوي بشكل أساسي على غليسيريدات ثلاثية متعادلة وكوليستيرول وتكبر في الحجم نتيجةً لتراكم أكثر للدهون وتخرج في النهاية إلى اللمعة بوساطة الإفراز المفترز (القمي) حيث تصبح القطيرات مغلفة بجزء من غشاء الخلية القمي (الشكل 22-26).

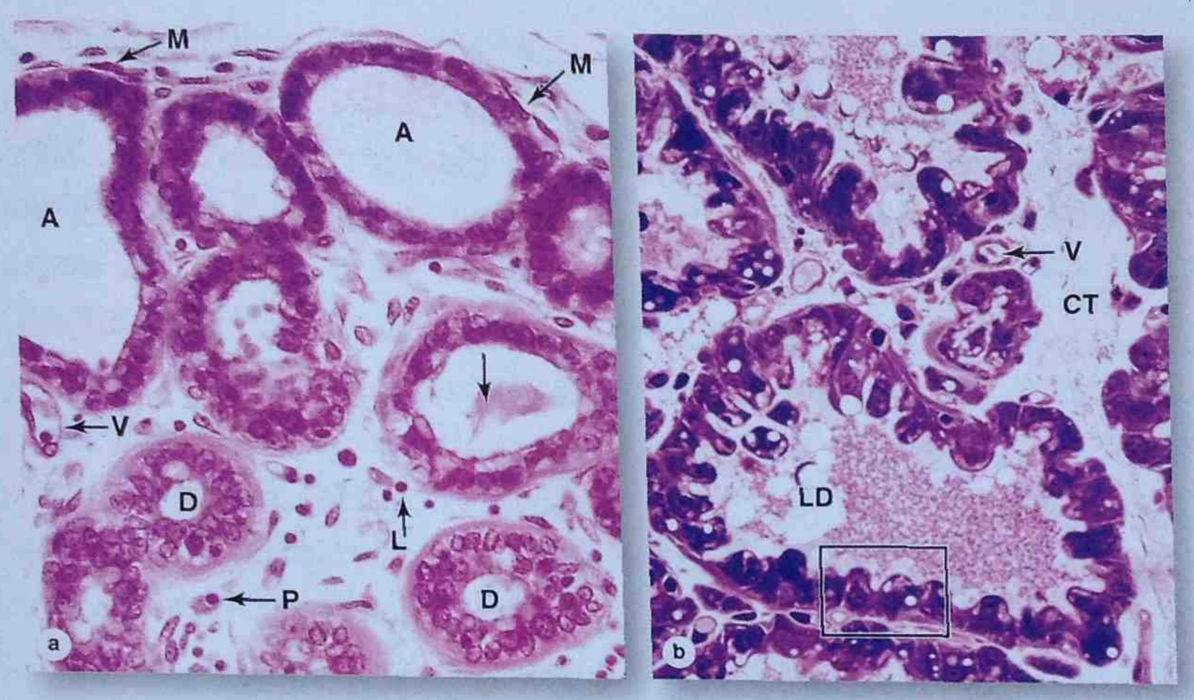
تستمر في أثناء الرضاعة المفرزات البروتينية والقطيرات الشحمية المغلفة بغشاء والمكونات الأخرى التـــي تتراكم في لمعات الجهاز القنوي على شكل مفرز يدعى اللبن (الشكل 22-25). تشكل البروتينات عادة نحو 1.5% في لبن الإنسان وتشمل بشكل أساسي الكازئينات المختلفة والتـــي تتجمع كمُذَيلات Micelles وكذلك بيتا لاكتوغلوبولين المنحل وألفا لاكتوألبومين والتـــي تعتبر مصدراً للأحماض الأمينية للرضيع. توجد نسبة قليلة من البروتينات الأخرى التـــي تشمل العديد من البروتينات التـــي تساعد على الهضم. من مكونات اللبن الأخرى: الغلوبولينات والبروتينات ذات النشاط المضادة للجراثيم والعديد من عوامل النمو المحدثـــة



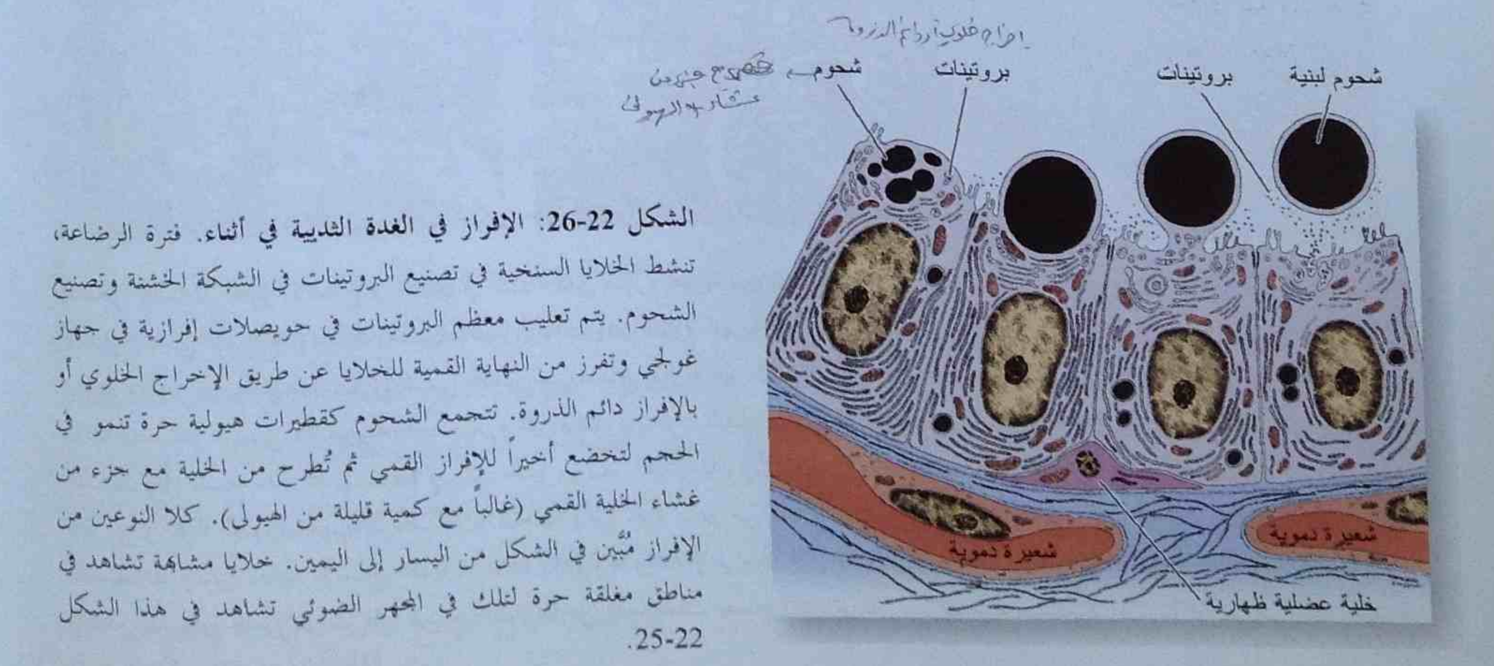




الشكل 22-24: تطور الأسناخ في الثدي في أثناء الحمل صورة مجهرية تبين التغيرات الرئيسة في غدة الثدي في أثناء الحمل والرضاعة التـــي تشمل بشكل أساسي الأسناخ الإفرازية والفصيصات والقنوات (a) صورة مجهرية تبين غدة ثدي ناضجة غير نشيطة لمرأة غير حامل تحتوي على قنوات صغيرة والقليل من الفصيصات (L) التـــي تحتوي على أسناخ إفرازية غير متطورة. تمثل البنية النسيجية ذات اللمعة الكبيرة في كل فصيص جزء من القناة بينما تمثل البنـــى الصغيرة أسناخاً صغيرة غير متطورة يتكون الثدي بشكل أساسي من نسيج ضام (CT) يحتوي على كميات كبيرة من الشحم. (b) تصبح غدة الثدي نشيطة في أثناء الحمل، وينمو الجهاز القنوي بشكل سريع وتصبح الوحدات الإفرازية في كل فصيص كبيرة وشديدة التفرع. في هذه الصورة المجهرية يوجد خلايا شحمية وهي جزء صغير من النسيج الشحمي الموجود في الغدة. (c) في أثناء الرضاعة، يكبر حجم الفصيصات وتمتلئ لمعات الأسناخ الغدية المتعددة (A) والقنوات الإطراحية (D) باللبن. نتيجة المحتوى البروتينـــي في الحليب يجعله حامضياً في المقاطع النسيجية بنفس الوقت فإن النسيج الضام داخل الفصيصات يصبح أكثر تفرقاًو من الصعوبة مشاهدته إلا في الحواجز الترابيقية الصغيرة (أسهم). تكبير 60، صبغة H&E.



الشكل 22-25: مقارنة بين الأسناخ النشيطة والأسناخ في فترة الرضاعة. تتطور الأسناخ الغدية بشكل كامل في أثناء الحمل وتبدأ بإنتاج اللبن بالقرب من نهاية الحمل (**a**) صورة مجهرية تبين تطور الأسناخ (A) كبنى كروية الشكل مكونة من ظهارة مكعبة محاطة باستطالات تقلصية للخلايا العضلية الظهارية (M). يحدث التطور بمستويات مختلفة في أرجاء الثدي. في فترة الحمل المتأخرة ترشح اللمفاويات (L) من الوريدات (V) وتتجمع في النسيج الضام داخل الفصيصات وتتمايز إلى خلايا بلازمية (P). الغلوبولين المناعي IgA المفرز منها ينتقل بعدها إلى اللبن ويساهم في منح المناعة المنفعلة من الأم إلى الرضيع. في البداية تتجمع كمية صغيرة من اللبن في لمعة القناة (أسهم). تكبير 400، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية لمقطع بلاستيكي يبين خلايا إفرازية أسطوانية في فترة الرضاعة تحتوي على قطيرات شحمية (LD) مختلفة الأحجام تظهر أيضاً في الحليب. يظهر النسيج الضام أقل خلوية مع المحافظة على الخلايا اللمفاوية والأوعية الدموية (V). الخلايا الإفرازية محددة بإطار مبينة برسم تخطيطي في الشكل 22-26. تكبير 400، صبغة PT.



الشكل 22-26: الإفراز في الغدة الثديية في أثناء. فترة الرضاعة، تنشط الخلايا السنخية في تصنيع البروتينات في الشبكة الخشنة وتصنيع الشحوم. يتم تعليب معظم البروتينات في حويصلات إفرازية في جهاز غولجي وتفرز من النهاية القمية للخلايا عن طريق الإخراج الخلوي أو بالإفراز دائم الذروة. تتجمع الشحوم كقطيرات هيولية حرة تنمو في الحجم لتخضع أخيراً للإفراز القمي ثم تُطرح من الخلية مع جزء من غشاء الخلية القمي (غالباً مع كمية قليلة من الهيولى). كلا النوعين من الإفراز مُبّين في الشكل من اليسار إلى اليمين. خلايا مشابهة تشاهد في مناطق مغلقة حرة لتلك في المجهر الضوئي تشاهد في هذا الشكل 22-25.

للانقسام. تشكل الشحوم عادة نحو 4% من حليب الإنسان بينما يشكل السكر الرئيس اللاكتوز (سكر اللبن) 7-8% مصدر الطاقة. يتخلق اللاكتوز في جهاز غولجي ويساعد في سحب الماء إلى الحويصلات الإفرازية البروتينية والذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الحليب.

التطبيق الطبي

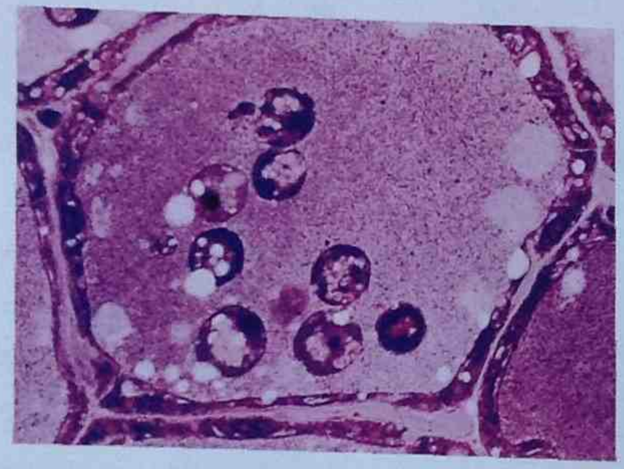
*عند قيام المرأة بالرضاعة فإن فعل الرضاعة يؤدي إلى تنبيه المستقبلات اللمسية في الحلمة مما يؤدي إلى تحرير **هرمون الأوكسيتوسين** من النخامى العصبية. يسبب هذا الهرمون تقلص العضلات الملساء في الجيوب اللبنية والقنوات وتقلص الخلايا العضلية الظهارية في الأسناخ مما يؤدي إلى منعكس إدرار اللبن. تُثبط المنبهات العاطفية كالإحباط والقلق والغضب تحرير الأوكستوسين مانعة حدوث المنعكس.*

تراجع الغدد الثديية في مرحلة ما بعد الرضاعة
Postlactactional Regression in the Mammary Glands

عند توقف الرضاعة الطبيعية (الفطام) تتنكس معظم الأسناخ التـــي تتطور في أثناء فترة الحمل بالموت المبرمج. تنسلخ الخلايا بكاملها (الشكل 22-27) وتزول الخلايا الميتة والمخلفات الخلوية بوساطة البلاعم بالإضافة إلى البلعمة الذاتية المشاهدة في بقية الخلايا الظهارية. يعود الجهاز القنوي إلى مظهره العام في حالته غير النشيطة قبل الحمل. بعد سن اليأس يحدث انخفاض حجم الأسناخ وقنوات غدتـــي الثدي ويلاحظ فقدان بعض الأرومات الليفية والكولاجين والألياف المرنة في السدى.

التطبيق الطبي

*تنشأ معظم حالات سرطان الثدي Breast cancer (**سرطان الغدد الثديية** Mammary carcinomas) من الخلايا الظهارية للقنوات اللبنية. تنتشر الخلايا السرطانية عبر الدورة الدموية أو اللمفاوية إلى أعضاء حساسة كالرئتين أو الدماغ وتسبب الموت المرافق للسرطان. عادة ما تستأصل العقدة اللمفاوية الإبطية جراحياً وتفحص نسيجياً للتأكد من وجود الخلايا السرطانية. إن الكشف المبكر عن السرطان (كالفحوصات الشخصية والتصوير الشعاعي للثدي أو الأمواج فوق الصوتية وتقنيات الأخرى) أهمية بالغة في انخفاض معدل الوفيات من سرطان الثدي.*



الشكل 22-27: الموت المبرمج بعد الفطام وتراجع الثدي. بعد الفطام تضمر جميع الأسناخ الغدية في الثدي. كما يظهر في هذا المقطع البلاستيكي لسنخ واحد. الخلايا الإفرازية هنا مكعبة منخفضة وتخضع العديد منها للموت المبرمج وتتوسف وتسقط في لمعة النسخ. اللبن مع قطيراته الدسمة لا يزال موجوداً هنا. الخلايا الميتة والمخلفات النسيجية الأخرى تزال عن طريق البلاعم. تكبير 400، صبغة PT.

23 العين والأذن: أعضاء الحس الخاصة
The Eye and Ear: Special Sense Organs

العيون: جهاز استقبال الضوء
- الطبقة الليفية
- الطبقة الوعائية
- العدسة
- الجسم الزجاجي
- الشبكية
- التراكيب البنيوية الملحقة بالعين

الأذنان: الجهاز الدهليزي السمعي
- الأذن الخارجية
- الأذن الوسطى
- الأذن الداخلية

تُنقل المعلومات من الوسط الخارجي إلى الجهاز العصبي المركزي عن طريق مستقبلات حسية. تم دراسة وحدات المستقبلات الكيميائية لحاستي الذوق والشم في الفصل 15 و17 على التوالي وكذلك المستقبلات الآلية التي تتوسط إحساس اللمس ومكوناتها المختلفة في الفصل 18. في هذا الفصل تم شرح الأجهزة المسؤولة عن الرؤية من خلال مستقبلات الضوء في العين وأجهزة الإحساس بالتوازن والسمع التي تشمل مستقبلات آلية في الجهاز الدهليزي القوقعي في الأذن.

العيون: جهاز استقبال الضوء
Eyes: The Photoreceptor System

العين عضو معقد متطور جداً (الشكل 23-1)، حساس للضوء يسمح بتحليل دقيق لشكل وشدة ولون الضوء المنعكس من الأشياء لتأمين حاسة الإبصار. تتوضع العينان في مناطق محمية في الجمجمة، تدعى **الحجاج** Orbit الذي يحتوي على وسائد من نسيج دهني. تحتوي كل عين (الشكل 23-2) على كرة ليفية متينة للمحافظة على شكلها، ومجموعة من الأنسجة الشفافة لتركيز الصورة وطبقة من خلايا حساسة للضوء، ومجموعة من العصبونات وظيفتها جمع ومعالجة ونقل المعلومات المرئية إلى الدماغ.

تتألف كل عين من ثلاث طبقات مركزية التوضع: طبقة خارجية تمثل **الصلبة** Sclera **والقرنية** Cornea، وطبقة وسطى أكثر توعية دموية تمثل **الجسم الهدبي** Ciliary body **والمشيمة** Choroid **والقزحية** Iris، وطبقة حسية داخلية تمثل **الشبكية** Retina تتكون من ظهارة خارجية صباغية وداخلية شبكية خاصة. تتصل الطبقة الداخلية الحساسة للضوء للشبكية مع المخ **بالعصب البصري** Optic nerve على الجانب الخلفي للعين. تدعى الحافة الأمامية للشبكية **بالحافة المشرشرة** Ora serrata (الشكل 23-1).

عدسة العين Lens محدبة الوجهين ذات بنية شفافة مثبتة في مكانها بمجموعة حلقية من **ألياف النطيقة** Zonular fibers تمتد من العدسة إلى سماكة في الطبقة الوسطى تدعى **الجسم الهدبي** Ciliary body مقابل الجسم البلوري على جانبه الخلفي (الشكل 23-1). يغطي السطح الأمامي للعدسة جزئياً امتداد صباغي عاتم من الطبقة الوسطى يدعى **القزحية** Iris. يدعى الثقب الدائري في وسط القزحية **حدقة العين** Pupil (الشكل 23-1).

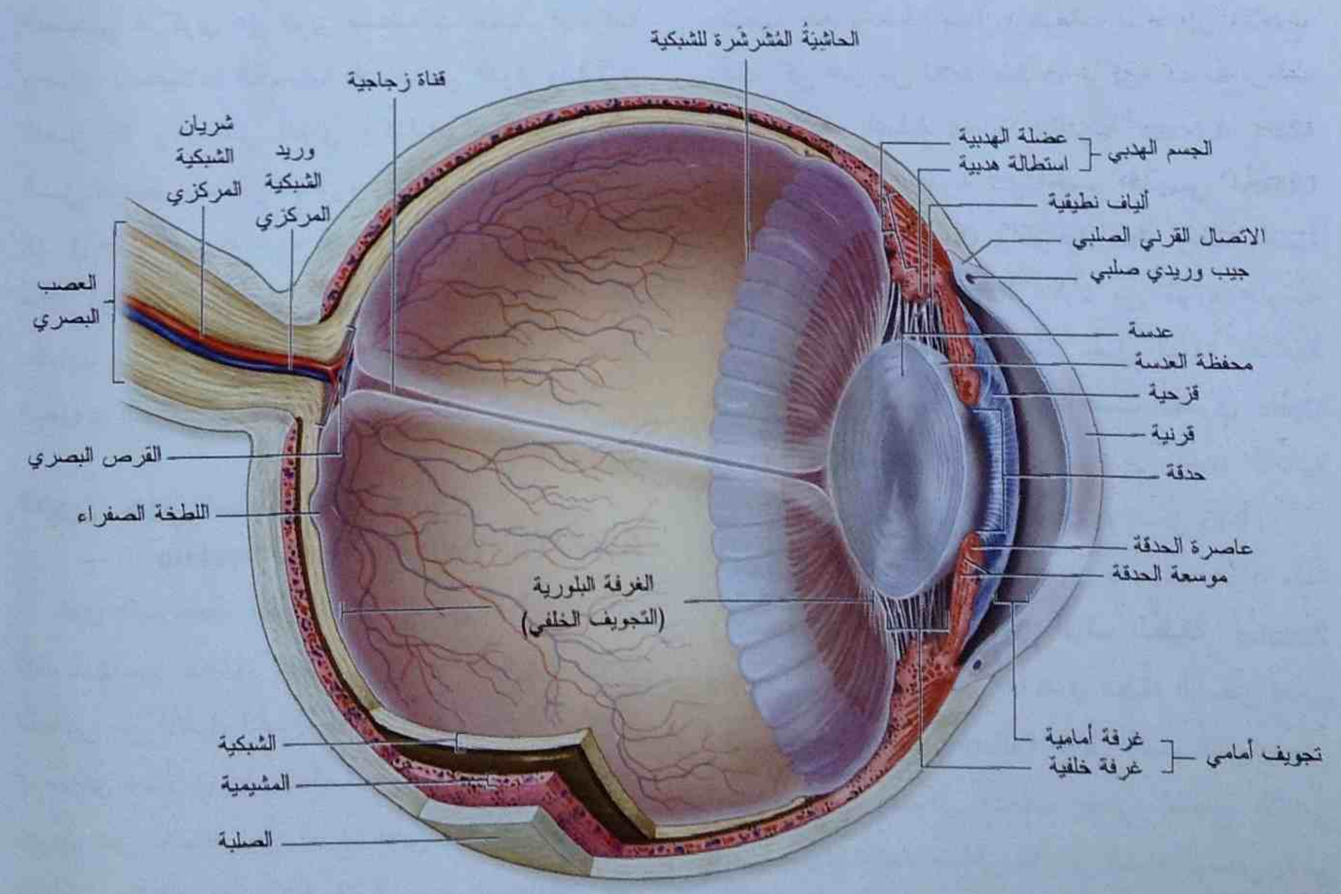
تحتوي العين على حجرتين أو غرفتين مملوءتين بالسوائل: تشغل **الحجرة الأمامية** Anterior chamber: المسافة بين القرنية والقزحية وعدسة العين. توجد **الحجرة الخلفية** Posterior chamber بين القزحية والاستطالات الهدبية والارتباطات النطيقية والعدسة (الشكل 23-1). تتصل الحجرات ببعضها في الحدقة وتحتوي على سائل شفاف يدعى **السائل الخلطي** Aqueous humor. تتوضع **الحجرة الزجاجية** Vitreous chamber خلف العدسة والارتباطات النطيقية وتحاط بالشبكية. يملأ هذه الحجرة مادة جلاتينية شفافة من نسيج ضام يدعى **الجسم الزجاجي** Vitreous body.

يبدأ تشكل العين في المرحلة الجنينية المبكرة ببروز الحويصلات الظهارية البصرية على جانبي الدماغ الأمامي المتطور. تتطاول الحويصلات وتشكل سويقات بصرية تحمل **قديحات** أو **الكؤوس البصرية** Optic cups (الشكل 23-3). نتيجة التداخل بين الكؤوس والسطح العلوي للأدمة الظاهر ينغمد الأخير وينفصل في كلا الجانبين مشكلاً حويصلات العدسة. تتمايز اللحمة المتوسطية للرأس في غضون أسابيع لتشكل معظم الأنسجة في طبقات العين الثلاث والجسم الزجاجي. كما يعطي الأدمة الظاهر للكأس البصري والسويقة البصرية شبكية العين والعصب البصري على التوالي، بالإضافة إلى أن سطح الأدمة الظاهر يساهم في تشكل القرنية.

الطبقة الليفية Fibrous Layer

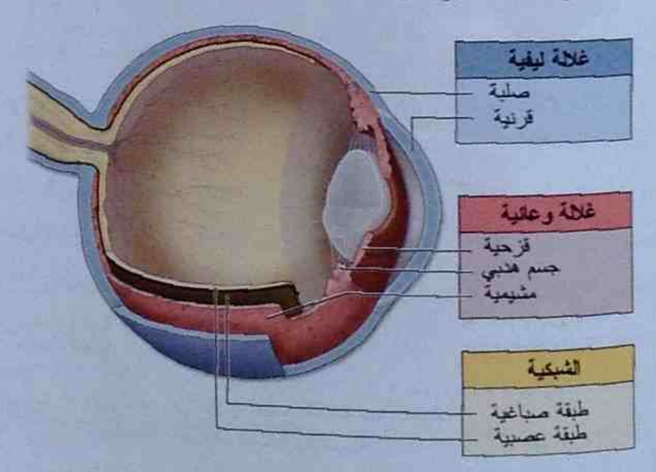
الصلبة Sclera

طبقة ليفية خارجية لكرة العين تحمي البنى الداخلية الهشة وتؤمن أماكن لاندغام العضلات. (يشير مصطلح خارجي وداخلي إلى البنى القريبة من سطح كرة العين أو داخل العين على التوالي). تشكل الصلبة المنطقة الخلفية



الشكل 23-1: التشريح الداخلي للعين. مقطع سهمي للعين يبين الارتباطات بين بنـى الطبقات الرئيسة الثلاث في جدار العين والمناطق الهامة بينها والأجزاء الانكسارية (القرنية والعدسة والجسم الزجاجي).

المعتمة البيضاء وتشغل 5/6 من الطبقة الخارجية (الشكل 23-1) وتشكل الصلبة قطعة كروية بقطر 22 مم في البالغين. متوسط سماكتها 0.5 مم وتتركب من طبقة غير وعائية من نسيج ضام كثيف قاسي يحتوي حزماً مسطحة من كولاجين نمط I متقاطعة باتجاهات مختلفة تبقى موازية لسطح العين وكمية متوسطة من مادة أساسية والقليل من الأرومات الليفية المتناثرة. تندغم أوتار العضلات خارج العينية التـــي تحرك العين في المناطق الأمامية من الصلبة. تزداد سماكة الصلبة في السطح الخلفي إلى ما يقارب 1 مم وتلتحم مع غمد العصب المغطي للعصب البصري. تحتوي المنطقة الرقيقة الداخلية من الصلبة المتاخمة للمشيمية على ألياف كولاجنية رفيعة قليلة الكثافة والكثير من الأرومات الليفية والألياف المرنة والخلايا الميلانينية.



الشكل 23-2: طبقات العين. منظر سهمي للعين يبين الطبقات الثلاث أو الغلائل الرئيسة والعدسة في الفتحة الأمامية للطبقة الوعائية والشبكية.

القرنية Cornea

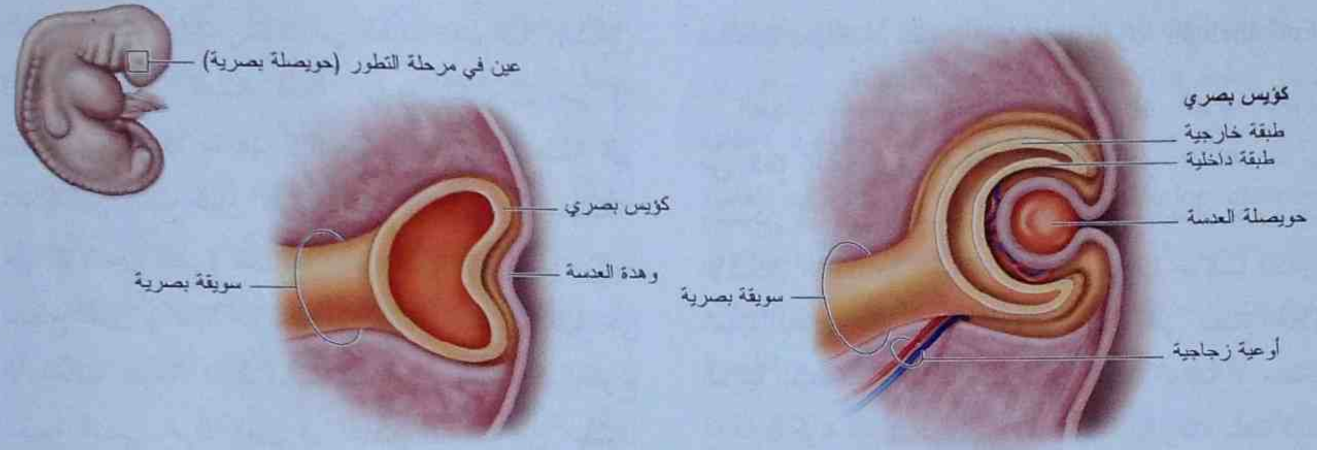
طبقة شفافة عديمة اللون والتوعية الدموية تشكل المنطقة الأمامية وتمثل 1/6 من الطبقة الخارجية. يبدو مقطع القرنية مكوناً من خمس طبقات وهي:

- **ظهارة حرشفية مطبقة خارجية**
- **الغشاء المحدد الأمامي (غشاء بومان**، الغشاء القاعدي للظهارة المطبقة)
- **السدى (النسيج الداعم)**
- **الغشاء المحدد الخلفي (غشاء ديسميت** Descemet membrane الغشاء القاعدي للظهارة البطانية)
- ظهارة بسيطة حرشفية داخلية **بطانة القرنية** Endothelium

الظهارة الحرشفية المطبقة السطحية غير القرنية مكونة من 5-6 طبقة خلوية وتشكل 10% من سماكة القرنية (الشكل 23-4). توجد في الطبقة القاعدية أعداد كبيرة من الأشكال الانقسامية وخاصة في محيط القرنية عاكساً المقدرة العالية للخلايا على التجدد والترميم. تبرز على سطح الخلايا القرنية السطحية زغيبات وطيات في الطبقة الواقية أو مسحة الدمع المكونة من شحوم وبروتينات سكرية وماء بسماكة 7 ميكرون. يوجد تكيف واقٍ آخر يتمثل في أن الظهارة القرنية تحتوي على غزارة في الأعصاب الحسية أكثر من أي نسيج آخر. غشاء بومان هو غشاء قاعدي لظهارة القرنية المطبقة تبلغ سماكته (8-12 ميكرون). يساهم بشكل كبير في ثبات ومتانة القرنية والوقاية ضد العدوى من طبقة السدى التحتية.

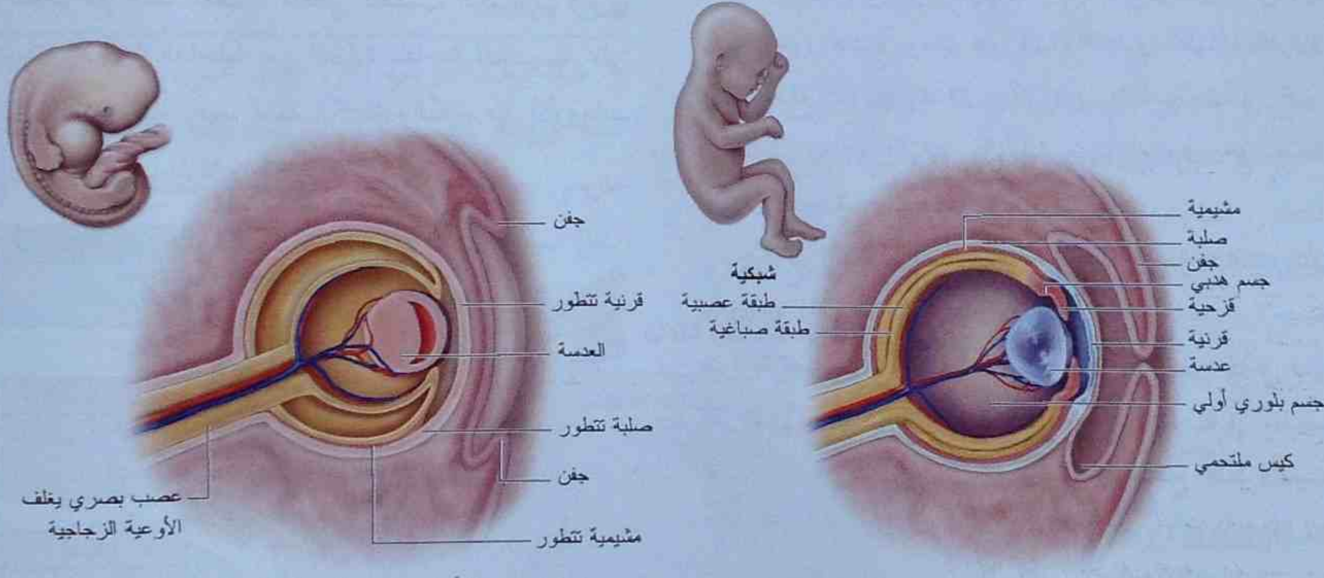
يتكون **السدى** السميك أو المادة الخاصة Substantia propria للقرنية من نحو 60 طبقة من حزم كولاجينية متوازية تصطف بزوايا قائمة مع بعضها وقد تعبر كامل قطر القرنية. تساهم حزم لييفات الكولاجين العمودية في شفافية النسيج غير الوعائي. يوجد بين الصفائح الكولاجينية استطالات هيولية لخلايا مسطحة شبيهه بالأرومات الليفية تدعى **خلايا كيراتينية** (الشكل 23-4). تكثر في المادة الأساسية المحيطة بهذه الخلايا بروتيوغليكانات، كاللوميكان Lumican وكيراتين مكبرت وكوندروتين مكبرت تساهم في المحافظة على التنظيم الدقيق والمسافات بين لييفات الكولاجين.

يرتبط السطح السفلي للسدى بغشاء آخر سميك (تقريباً 10 ميكرون) يدعى غشاء ديسميت مكون من خيوط كولاجينية دقيقة محبوكة تتوضع فوقها بطانة القرنية (الشكل 23-4). خلايا البطانة القرنية هي ظهارة حرشفية بسيطة نشيطة بتخليق البروتينات للمحافظة على الغشاء القاعدي ولضخ شوارد الصوديوم في الغرفة الأمامية المجاورة. ينتقل الماء وشوارد الكلور بشكل منفعل من سدى القرنية. بهذه الطريقة، فإن بطانة القرنية تلعب دوراً كبيراً في المحافظة على الحالة المائية للقرنية الذي يساعد على تأمين أقصى درجة شفافية للقرنية وانكسار أفضل للضوء.



a جنين مبكر بعمر 4 أسابيع: تشكل الحويصلة البصرية طبقتي الكؤيس البصري بينما يشكل الأديم الظاهر العلوي وهدة العدسة

b جنين متأخر بعمر 4 أسابيع: يصبح الكؤيس البصري عميقاً ويشكل طبقتين داخلية وخارجية وتشكل وهدة العدسة حويصلة العدسة



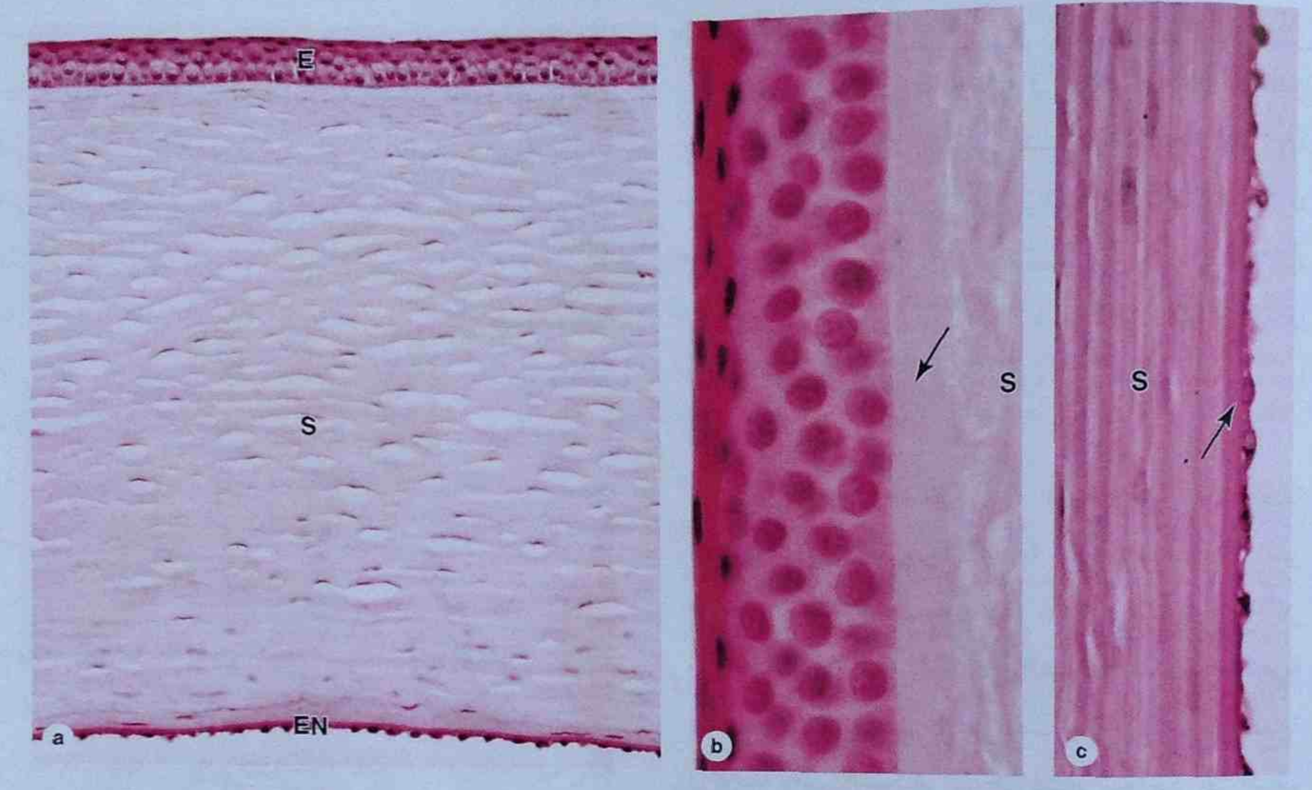
c جنين بعمر 6 أسابيع: تصبح العدسة بنية داخلية ويبدأ تشكل القرنية والصلبة والمشيمية

d جنين بعمر 20 أسبوعاً: تتشكل الغلائل الثلاث للعين

الشكل 23-3 تطور العين. تبدأ العيون بالتشكل مبكراً في أثناء التطور الجنيني عندما تبرز الحويصلات البصرية جانبياً من الدماغ البيني للدماغ الأمامي. تنمو الحويصلات التي تبقى متصلة بالدماغ النامي بوساطة سويقات لتصل إلى سطح الأديم الظاهر. في هذه النقطة تنطوي كل حويصلة على نفسها لتشكل طبقات داخلية وخارجية للكأس البصري، مما يؤدي إلى حدوث انخماص في سطح الأديم الظاهر في الكأس مشكلاً حويصلة العدسة، التي تنفصل مباشرة عن السطح وتتوضع في فتحة الكأس البصري. تنمو الأوعية الدموية التي تدعى أوعية شبه زجاجية على طول السويقة البصرية وتدخل الكأس البصري وتنمو باتجاه العدسة النامية. في الأسابيع اللاحقة، ترتبط قمة اللحمة المتوسطية بالكأس البصري المتطور الذي يشكل الطبقتين الرئيستين في الشبكية. تتمايز الخلايا المتوسطية حول الطبقة الصباغية للشبكية إلى قزحية وجسم هدبي ومشيمية في الطبقة الوعائية. تعطي الخلايا المتوسطية الأخرى طبقة خارجية ليفية. تضمر الأوعية الدموية شبه الزجاجية تاركة فراغاً يدعى القناة شبه الزجاجية في الجسم الزجاجي. يتشكل من طيات الجلد مكونات جفون العين والملتحمة. البشرة المبطنة للبنى الأخيرة تتطور بالتواصل مع سطح ظهارة القرنية.

التطبيق الطبي

إن شكل أو تحدب القرنية يعالج جراحياً لتحسين شذوذات معينة في الرؤية مسؤولة عن القدرة على تركيز الرؤية. في المعالجة البصرية الشائعة لتَصْحِيْحُ ***تَحَدُّبِ القَرَنِيَّةِ المكاني*** *Laser-assisted in situ keratomileusis surgery (LASIK) بمساعدة الجراحة الليزرية، تُزاح الظهارة القرنية كسديلة ويتغير شكل السدى بالليزر الذي يسبب تبخر الكولاجين والخلايا الكيراتينية بطريقة محكمة دون حدوث أذى في الخلايا أو المطرق المجاور. تعود السديلة الظهارية إلى مكانها بعد تغير شكل السدى وتؤدي الاستجابة التجددية السريعة نسبياً لاستئناف الوظيفة الطبيعية.*



الشكل 23-4: القرنية. البنية الأمامية للعين تتألف من خمس طبقات. (**a**) صورة مجهرية تبين ظهارة مطبقة حرشفية خارجية (E) غير قرنية وبسماكة 5-6 خلية غنية جداً بنهايات عصبية حسية حرة تنبه منعكس الغمز ويغطي سطحها طبقة رقيقة من الدمع تنتجها غدد أجفان الحجاج العلوي. يشكل السدى (S) نحو 90% من سماكة القرنية ويتكون من نحو 60 طبقة من ألياف طويلة كولاجينة نمط I تنتظم بشكل شاقولي منتظم وتتناوب مع خلايا كيراتينية مسطحة. يُبطن السدى داخلياً بظهارة بطانية (EN). تكبير 100، صبغة H&E. (**b**) تستند الظهارة القرنية بشكل متين على غشاء سميك متجانس يدعى غشاء باومان (سهم). السدى طبقة غير وعائية وتصل المواد الغذائية إلى الخلايا الكيراتينية والظهارية عن طريق الانتشار من منطقة الاتصال الصلبي القرني والخلط المائي خلف القرنية. تكبير 400، صبغة H&E. (**c**) يغطى السطح الخلفي للقرنية بظهارة حرشفية بسيطة (بطانية) تستند على طبقة قوية وسميكة أخرى من الكولاجين ومادة خارج خلوية تدعى غشاء ديسميت (سهم). إن مضخة الصوديوم والبوتاسيوم في الخلايا البطانية مسؤولة عن ضخ الصوديوم وسحب الماء خارج القرنية وبالتالي المحافظة على وضع مناسب من الإماهة. في هذه الحالة تبدو القرنية شفافة تماماً ويشكل انحناء القرنية بنية انكسارية رئيسة في العين. تكبير 400، صبغة H&E.

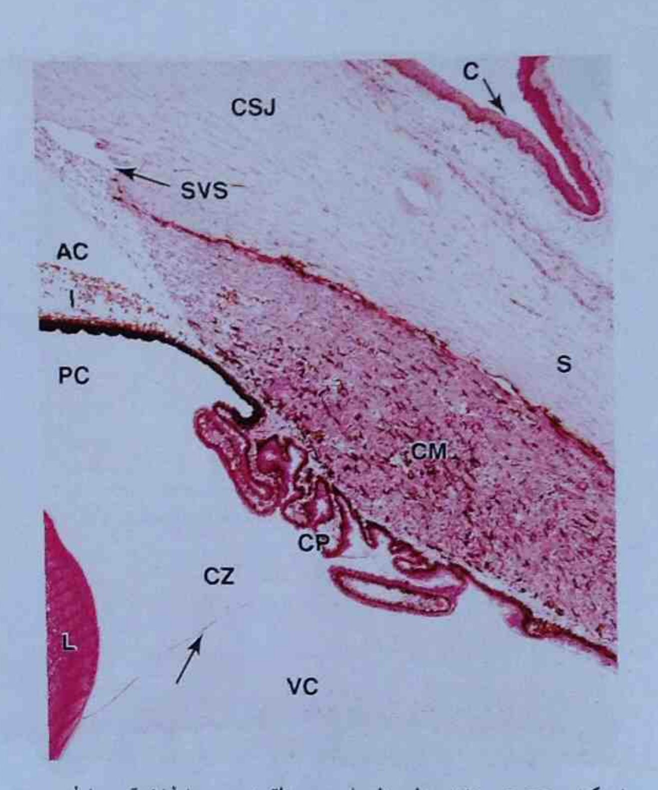
الاتصال القرني الصلبي أو الحاشية Limbus

تُطوق القرنية **باتصال قرني صلبي أو بحاشية**، وهي منطقة انتقالية يلتحم فيها السدى الشفاف بالمنطقة المعتمة للصلبة (الشكل 23-1 و23-5). تحتوي هذه المنطقة على جملة وعائية مجهرية تعمل مع الخلط المائي على تزويد الخلايا القرنية بالمواد الاستقلابية عن طريق الانتشار. تتمركز الخلايا الجذعية للظهارة المطبقة في منطقة الحاشية وتنقسم الخلايا السليفة بسرعة وتتحرك باتجاه الظهارة القرنية.

يُستبدل غشاء ديسمت وخلاياه البطانية في منطقة الاتصال القرني الصلبي بمجموعة من قنوات غير منتظمة مبطنة بظهارة بطانية تدعى **الشبكة الترابيقية** (**الحجابية**)، Trabecular meshwork، التي تخترق السدى وتسمح بتصريف بطيء ومستمر للخلط المائي من الغرفة الأمامية (الشكل 23-6). يُضخ السائل من هذه القنوات إلى المسافة المجاورة الكبيرة **للجيب الوريدي الصلبي** Scleral venous sinus أو **قناة شليم** canal of Schlemm's (الشكل 23-1 و23-5 و23-6) والتي يتم من خلالها تصريف السائل إلى أوردة الخلط المائي والأوردة فوق الصلبية للصلبة.

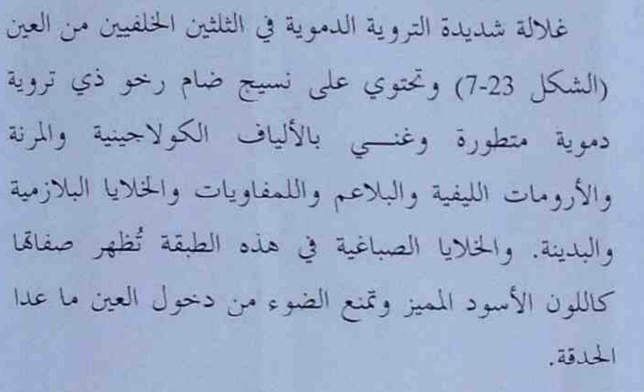
الطبقة الوعائية Vascular layer

تتألف الطبقة الوعائية الوسطى للعين التي تعرف أيضاً **العنبيَّة** Uvea من ثلاثة أجزاء وهي من الخلف إلى الإمام **المشيمية والجسم الهدبي والقزحية** (الشكل 23-2).



الشكل 23-5: الاتصال الصلبـي القرنـي (الحاشية) والجسم الهدبـي. يوجد في محيط القرنية الحاشية أو الاتصال القرنـي الصلبـي (CSJ) حيث يلتحم سدى القرنية الشفاف مع طبقة الصلبة العاتمة الوعائية (S). تتميز ظهارة الاتصال القرنـي الصلبـي بسماكتها مقارنة مع ظهارة القرنية واحتواء الظهارة القرنية على خلايا جذعية وتستمر مع الملتحمة (C) مغطيةً الجزء الأمامي من الصلبة وتبطن الجفون. يحتوي السدى في الاتصال القرنـي الصلبـي على جيب وريد صلبـي (SVS) أو قناة شليم التـي تتلقى الخلط المائي من الشبكة الترابيقية المجاورة على سطح الغرفة الأمامية (AC). يوجد داخلياً من الاتصال القرنـي الصلبـي الطبقة الوسطى من العين المكونة من الجسم الهدبـي وامتدادها الأمامي القزحية (I). تحتوي الحلقة السميكة من الجسم الهدبـي على نسيج ضام رخو يحتوي على خلايا ميلانينية وعضلات ملساء هدبية (CM). الاستطالات الهدبية (CP) هي امتدادات عديدة مغطاة بظهارة. نطيقة هدبية (CZ) هي مجموعة من ألياف غنية بالفيبريللين ترتبط بمحفظة عدسة العين (L) في وسط الجسم الهدبـي. تُشاهد أجزاء من الليف النطيقي في هذا الشكل (سهم). تبرز في الغرفة الخلفية للعين الاستطالات الهدبية المنتجة للخلط المائي الذي يجري فيما بعد إلى الغرفة الأمامية من خلال الحدقة. ينتج عن ارتخاء وتقلص العضلات الهدبية تغيرات في توتر الألياف النطيقية مما يؤدي إلى تغير شكل العدسة والمطابقة البصرية. يوجد خلف النطيقة الهدبية والعدسة غشاء شفاف رقيق (غير مبين) في هذا الشكل يحيط بالجسم الزجاجي ويفصل الغرفة الخلفية عن الغرفة الزجاجية (VC). تكبير 12.5، صبغة H&E.

المشيمية Choroid



غلالة شديدة التروية الدموية في الثلثين الخلفيين من العين (الشكل 23-7) وتحتوي على نسيج ضام رخو ذي تروية دموية متطورة وغنـي بالألياف الكولاجينية والمرنة والأرومات الليفية والبلاعم واللمفاويات والخلايا البلازمية والبدينة. والخلايا الصباغية في هذه الطبقة تُظهر صفاتها كاللون الأسود المميز وتمنع الضوء من دخول العين ما عدا الحدقة.

يدعى الجزء الخارجي من المشيمية الملتصق بالصلبة **الصفيحة فوق المشيمية** Suprachoroidal lamina. تتميز الطبقة الداخلية للمشيمية بغناها بجملة وعائية مجهرية أكثر من الطبقة الخارجية، لذا تدعى **الصفيحة المشيمية الشعرية** Choroicapillary lamina وتلعب دوراً هاماً في التغذية والمحافظة على الشبكية. يوجد غشاء زجاجي غير منتظم بسماكة 2-4 ميكرون يفصل الصفيحة المشيمية الشعرية عن الشبكية ويعرف **بغشاء بروش** Bruch's membrane (الشكل 23-7) يمتد من الحاشية المشرشرة خلفياً إلى العصب البصري (الشكل 23-1).

يظهر غشاء بروش بالمجهر الإلكترونـي مكون من عدة طبقات. يوجد في المنتصف شبكة من ألياف مرنة مغطاة من كلا الجانبين بألياف كولاجينة تُغطى بدورها من جانب واحد بالصفيحة القاعدية للشعيرات الدموية في الطبقة المشيمية الشعرية وبالصفيحة القاعدية للظهارة الصباغية في الشبكية من الجانب الآخر.

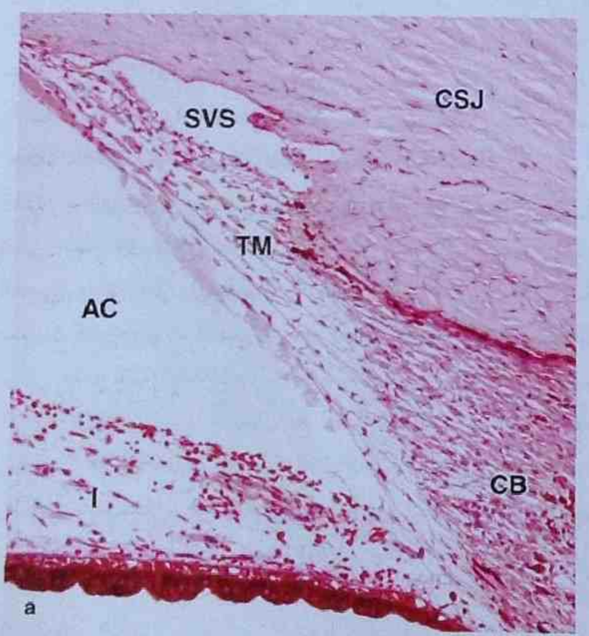
الجسم الهدبي Ciliary Body

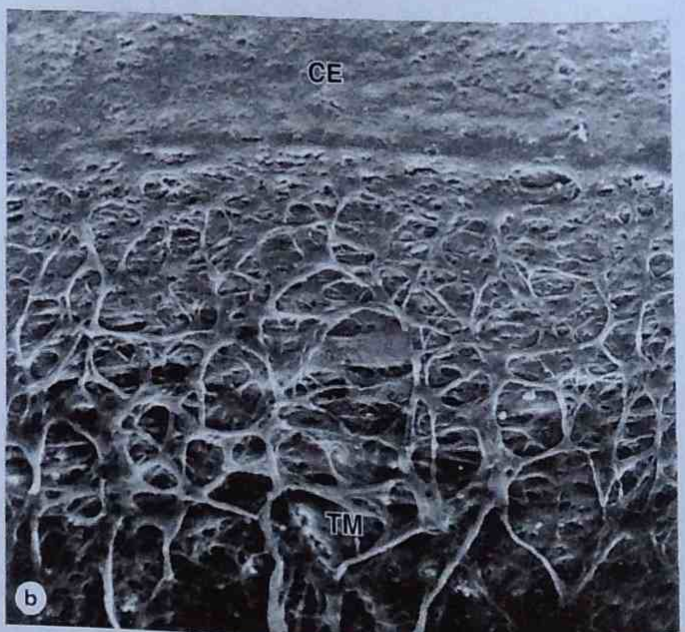
امتداد أمامي للمشيمية من مستوى العدسة (الشكل 23-1 و23-2 و23-5) ويبدو كحلقة سميكة تتوضع داخل الجزء الأمامي من الصلبة. يبدو الجسم الهدبـي بشكل مثلث في المقطع العرضي تتصل قاعدته الطويلة مع الصلبة وأحد جوانبه بالجسم البلوري أما الجانب الثالث فيقابل الغرفة الخلفية (الشكل 23-5). يحتوي الجسم الهدبـي على سدى من نسيج ضام رخو غنـي بجملة وعائية مجهرية وألياف مرنة وخلايا ميلانينية تحيط بالعضلة الملساء (الشكل

5-23). تحتوي **العضلة الهدبية** Ciliary muscle على حزم عضلية صغيرة ترتبط بالصلبة وتنتظم بطريقة بحيث يؤدي تقلصها استجابةً للأعصاب نظيرة الودية إلى انخفاض القطر الداخلي لحلقة الجسم الهدبـي مما يقلل الشد على الألياف التـي تسير من هذا الجسم إلى العدسة. هذا يسمح للعدسة لتصبح أكثر دائرية وتركيزاً للضوء بشكل أفضل على الشبكية للأشياء المجاورة. تلعب العضلات الهدبية دوراً في المطابقة البصرية (راجع العدسة في الأسفل).

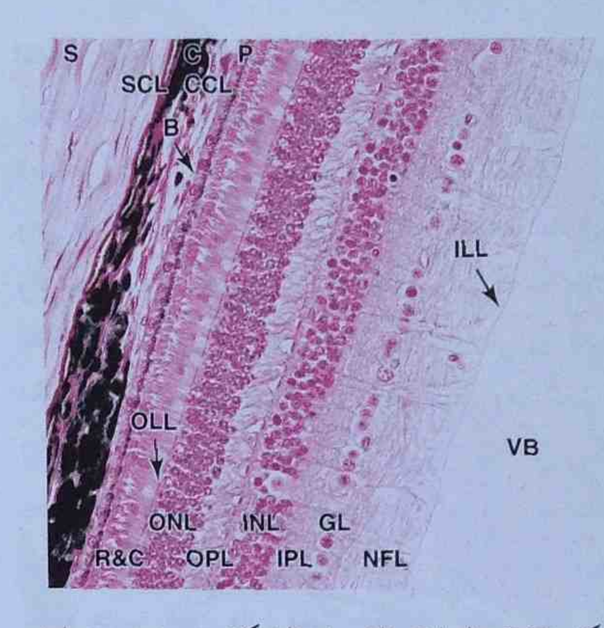
تُغطى أوجه الجسم الهدبـي المقابلة للجسم الزجاجي والغرفة الخلفية للعين وعدسة العين بطبقة مزدوجة من ظهارة أسطوانية منخفضة تدعى **الظهارة الهدبية** Ciliary epithelium تنشأ من إطار الكأس البصري في الجنين (الشكل 23-3). الخلايا الظهارية المغطية مباشرة للسدى غنية بالميلانين (الشكل 23-8) وتمثل البروز الأمامي من الظهارة الصباغية للشبكية. تخلو الطبقة الخلوية السطحية المجاورة للطبقة الحسية في الشبكية من الميلانين.

تمثل الظهارة الأسطوانية المطبقة المغطية **للاستطالات الهدبية** Ciliary processes سلسلة من 75 تلة (هضبة) شعاعية تمتد من سطح الجسم الهدبـي. تحتوي الطبقة غير الصباغية على ارتباطات سادة وانخماصات قاعدية كثيفة وهي صفات الخلايا الناقلة للشوارد مع مضخة الصوديوم والبوتاسيوم في أغشيتها الخلوية الجانبية. تنقل هذه الخلايا بشكل فاعل السائل من النسيج السدوي الوعائي إلى الغرفة الخلفية مشكلةً **خلطاً مائياً** Aqueous humor، وهو سائل له تركيب أيونـي غير عضوي يشبه السائل البلازمي ولكنه يحتوي على نسبة أقل من 0.1% من البروتين (البروتينات في بلازما الدم 7%). يجري الخلط المائي من الغرفة الخلفية باتجاه عدسة العين عابراً بينها والقزحية حتـى يصل إلى الغرفة الأمامية من خلال الحدقة (الشكل 23-9). يتابع مسيره بعدها إلى الزاوية المشكلة بين القرنية والجزء القاعدي للقزحية ويخترق الشبكة الترابيقية في منطقة الاتصال الصلبـي القرنـي (الحاشية) ليُضخ بعدها إلى الجيب الوريدي الصلبـي.





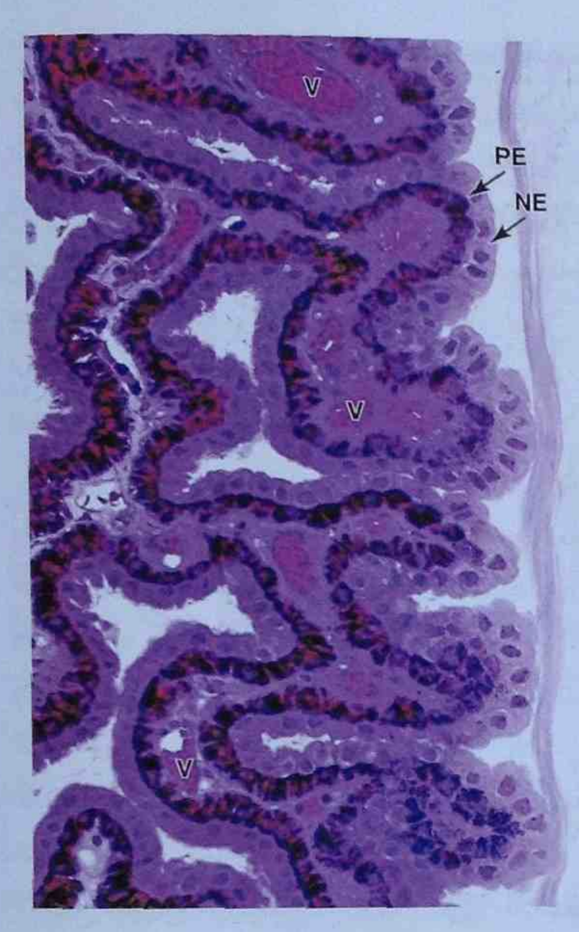
الشكل 23-6: الشبكة الترابيقية (الحجابية) والجيب الوريدي الصلبـي. تُستبدل في منطقة الاتصال القرنـي الصلبـي (CSJ) البطانة الخلفية المحيطة بالقرنية من الداخل وغشائها السميك السفلي (ديسميت) بشبكة قنوات غير منتظمة مبطنة بخلايا بطانية مدعومة بنسيج ضام ترابيقي. يملأ الخلط المائي القادم من التجويف الأمامي (AC) قنوات الشبكة الترابيقية (TM) ويُضخ عن طريق الخلايا البطانية إلى الفراغ المجاور الذي يدعى الجيب الوريدي الصلبـي (SVS). تكبير 50، صبغة H&E. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـي الماسح تبين التحول التدريجي من بطانة القرنية (CE) إلى الشبكة الترابيقية (TM)، والقنوات المتشكلة واسعة. تلعب حركة الخلط المائي في الزاوية المتشكلة من القزحية (I) والشبكة الترابيقية – الزاوية القزحية القرنية – للتخلص منه عن طريق الجيب الوريدي الصلبـي دوراً هاماً في تنظيم الضغط داخل العين. ينتج عن فشل التخلص من الخلط المائي زرقة العين ، حالة يؤثر فيها ارتفاع الضغط داخل العين على الوظيفة الخاصة للشبكية والرؤية، تكبير 300.



الشكل 23-7: الصلبة والمشيمية والشبكية. صورة مجهرية لجدار العين تبين نسيج ضام كثيف في الصلبة (S) ونسيج ضام رخو وعائي للمشيمة (C). توجد الخلايا الميلانينية بكثرة في المشيمية وخاصة في المنطقة الخارجية التـي تدعى الصفيحة المشيمية العلوية (SCL). تحتوي المنطقة المشيمية الداخلية التـي تدعى الصفيحة الشعرية المشيمية (CCL)، على جملة وعائية مجهرية غزيرة تزود الشبكية المجاورة بالأوكسجين والمواد الغذائية. بين الشبكية والمشيمة يوجد طبقة رقيقة من مادة خارج خلوية تدعى بطبقة أو غشاء بروش (B). تشكل الطبقة الخارجية للشبكية الطبقة الصباغية (P) المكونة من خلايا مكعبة تحتوي على الميلانين. توجد بجوارها مكونات المستقبلات الضوئية، للعصي والمخاريط (R&C). تشكل أجسام خلايا العصي والمخاريط طبقة نووية خارجية(ONL). توجد معقدات اتصالية بين العصي والمخاريط مرتبة على شكل خط رقيق يمكن مشاهدته يدعى الطبقة المحددة الخارجية (OLL). تمتد محاوير العصي والمخاريط إلى الطبقة الضفيرية الخارجية (OPL) مشكلةً مشابك مع تغصنات العصبونات في الطبقة النووية الداخلية (INL). ترسل عصبونات الطبقة النووية الداخلية محاويرها إلى الطبقة الضفيرية الداخلية (IPL) حيث تتشابك مع تغصنات الخلايا في الطبقة العقدية (GL). محاوير الطبقة العقدية تملأ معظم طبقة الألياف العصبية (NFL) المنفصلة بالطبقة المحددة الداخلية (ILL) عن النسيج الضام شبه الجيلاتينـي للجسم الزجاجي (VB). تكبير 200، صبغة H&E.

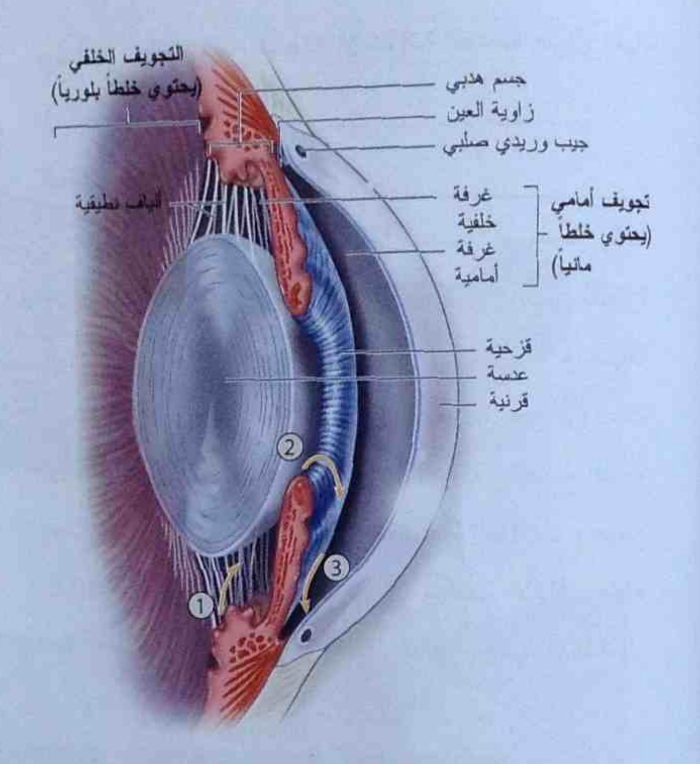
التطبيق الطبي

يُفرز الخلط المائي باستمرار لذا فإن إعاقة تصريفه من الغرفة الخلفية نتيجة انسداد الشبكة التربيقية أو الجيب الوريدي الصلبي يؤدي إلى زيادة الضغط داخل العين مسبباً حدوث حالة مرضية تعرف بزرقة العين Glaucoma. تسبب زرقة العين في حالة عدم معالجتها انضغاط الجسم الزجاجي على الشبكية مما يؤثر على وظيفة الرؤية وقد تسبب اعتلالاً عصبياً في هذا النسيج.



الشكل 23-8: ظهارة الاستطالات الهدبية. هذا المقطع للاستطالات الهدبية يبين بأن سطحها الظهاري مكون من طبقتين: ظهارة صباغية (PE) وظهارة غير صباغية (NE)، من خلايا أسطوانية منخفضة أو مكعبة. تنشأ كلا الطبقتين جنينياً من الطرف المطوي للكأس البصري الجنينـي لذا فإن السطح المعروض من الطبقة غير الصباغية عادة ما يكون السطح القاعدي للخلايا. لا توجد صفيحة قاعدية حقيقية ولكن بدلاً عنها تنتج هذه الخلايا مكونات تعطي ألياف النطيقة الهدبية في الجنين. يوجد تحت الظهارة المزدوجة لب من نسيج ضام يحتوي على العديد من الأوعية الدموية الصغيرة (V). يتم ضخ السائل من هذه الأوعية بوساطة الخلايا الظهارية خارج الاستطالات الهدبية كخلط مائي. تكبير 200، صبغة PT.

تنتج الخلايا الظهارية السطحية في الميازيب بين استطالات الجسم الهدبـي إيلاستين وفيبريللين وبروتيوغليكانات التـي تتجمع كألياف رفيعة تلتصق بسطح محفظة العدسة (الشكل 23-10)، لذا تُثبت عدسة العين ضمن لمعة الجسم الهدبـي بوساطة مجموعة دائرية من الألياف النطيقية Zonule fibers والتـي تشكل مع بعضها النطيقة الهدبية (يطلق عليها أيضاً الرباط المعلق للعدسة).



الشكل 23-9: إنتاج وإزالة الخلط المائي. الخلط المائي سائل مستمر الجريان يحمل مواد الاستقلابية من وإلى الخلايا ويساعد في المحافظة على بيئة مجهرية مثالية في التجويف الأمامي للعين. تفرز الخلايا الظهارية المغطية للجسم الهدبـــي السائل إلى الغرفة الخلفية للتجويف الأمامي (1) ومنه إلى العدسة ومن خلال الحدقة يصل إلى الغرفة الأمامية للتجويف. (2) ينتهي السائل إلى الزاوية القزحية القرنية ويتم التخلص منه في الجيب الوريدي الصلبـــي. (3) الذي يتواصل مع الأوردة في الصلبة.

القزحية Iris

امتداد أمامي للطبقة الوسطى تغطي عدسة العين جزئياً وتترك فتحة دائرية في المركز تعرف **بالحدقة** Pupil (الشكل 23-1 و23-2). إن السطح الأمامي للقزحية المطل على الحجرة الأمامية غير مغطى بظهارة ولكن يتكون من طبقة غير منتظمة وغير مستمرة من خلايا ميلانينية وأرومات ليفية متراصة بكثافة مع استطالات تشابكية. في عمق القزحية يتألف السدى من نسيج ضام رخو فيه جملة وعائية بمجهرية (الشكل 23-11). يُغطي السطح الخلفي الأملس للقزحية بطبقة ظهارية متواصلة مع تلك المغطية للجسم الهدبـــي واستطالاته الهدبية: تمتلئ الخلايا الظهارية الملامسة مباشرة للحجرة الخلفية بحبيبات الميلانين التـــي تخفي أغلب الميزات الخلوية. يمنع التصبغ الشديد للظهارة في القزحية الضوء من الدخول إلى داخل العين ماعدا الحدقة. تتألف الطبقة الظهارية السفلية من **خلايا عضلية ظهارية** متصبغة جزئياً. تشكل الاستطالات الممتدة والشعاعية من هذه الخلايا العضلية الظهارية **العضلة الموسعة للحدقة** Dilator pupillae muscle على طول الجانب الخلفي للقزحية (الشكل 23-11).

تعمل الخلايا الميلانينية الغزيرة في الطبقة الوسطى للعين بشكل جماعي للحفاظ على حزم الضوء من التداخل مع معلومات الصورة. الخلايا الميلانينية في سدى القزحية تعطي اللون للعيون. في الأشخاص الذين تحتوي سدى القزحية على كمية قليلة جداً من الخلايا الصباغية يرتد الضوء ذو اللون الأزرق راجعاً من الظهارة الصباغية القائمة على السطح الخلفي للقزحية. كلما ازداد عدد الخلايا الميلانينية وكمية الكولاجين في سدى القزحية فإن لون القزحية يُظهر تدرجاً في اللون من الأخضر إلى الرمادي والبنـــي. الأشخاص المصابون بالمهاق لا تحتوي القزحية على صبغة ويعود لون العيون إلى انعكاس الضوء الوارد من الأوعية الدموية في السدى.

تحتوي القزحية على حزم عضلية ملساء تتوضع في حلقات دائرية بالقرب من حافة الحدقة **كالعضلة القابضة للحدقة** Sphinctor pupillae muscle. تحتوي العضلات الموسعة والمضيقة للحدقة على تعصيب ودي ونظير ودي على التوالي، لتوسيع وتضييق الحدقة.

عدسة العين Lens

بنية شفافة محدبة الوجهين توجد خلف القزحية مباشرة، تقوم بتركيز الضوء على الشبكية (الشكل 23-1). تنشأ من انغماد في الظهارة السطحية الجنينية (الأديم الظاهر) (الشكل 23-3) وهي نسيج غير وعائي مميز تتصف بمرونتها الشديدة التـــي تتلاشى مع التقدم بالعمر وتزداد صلابة. تقسم العدسة إلى ثلاثة أقسام رئيسة:

محفظة العدسة Lens Capsule

تغطى العدسة بمحفظة سميكة (10-20 ميكرون) متجانسة غنية بالبروتيوغليكانات وكولاجين نمط IV (الشكل 23-2). تنشأ من الغشاء القاعدي لسطح الأديم

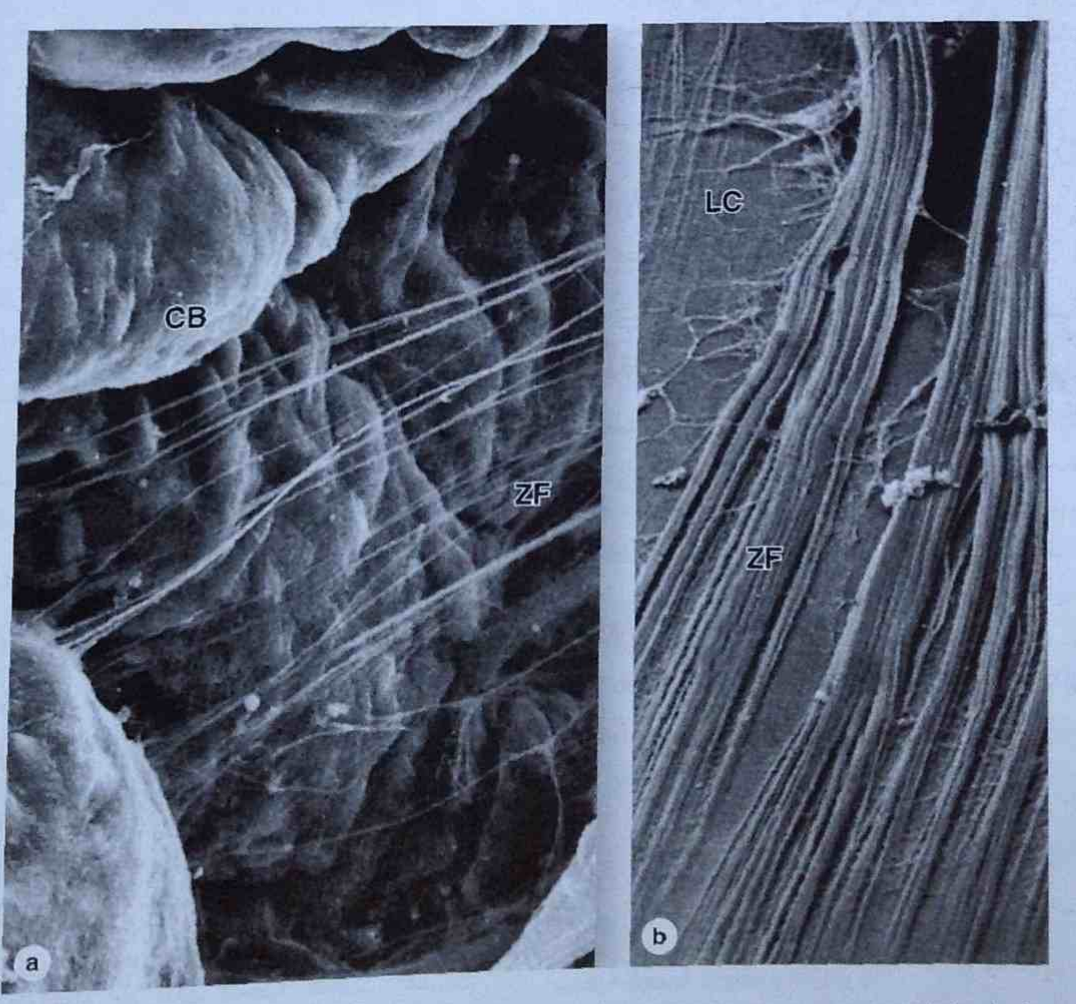
الظاهر للجنين. تعمل محفظة العدسة على حماية الخلايا السفلية وتؤمن مكان التصاق الألياف النطيقية (الشكل 23-10).

ظهارة العدسة Lens Epithelium

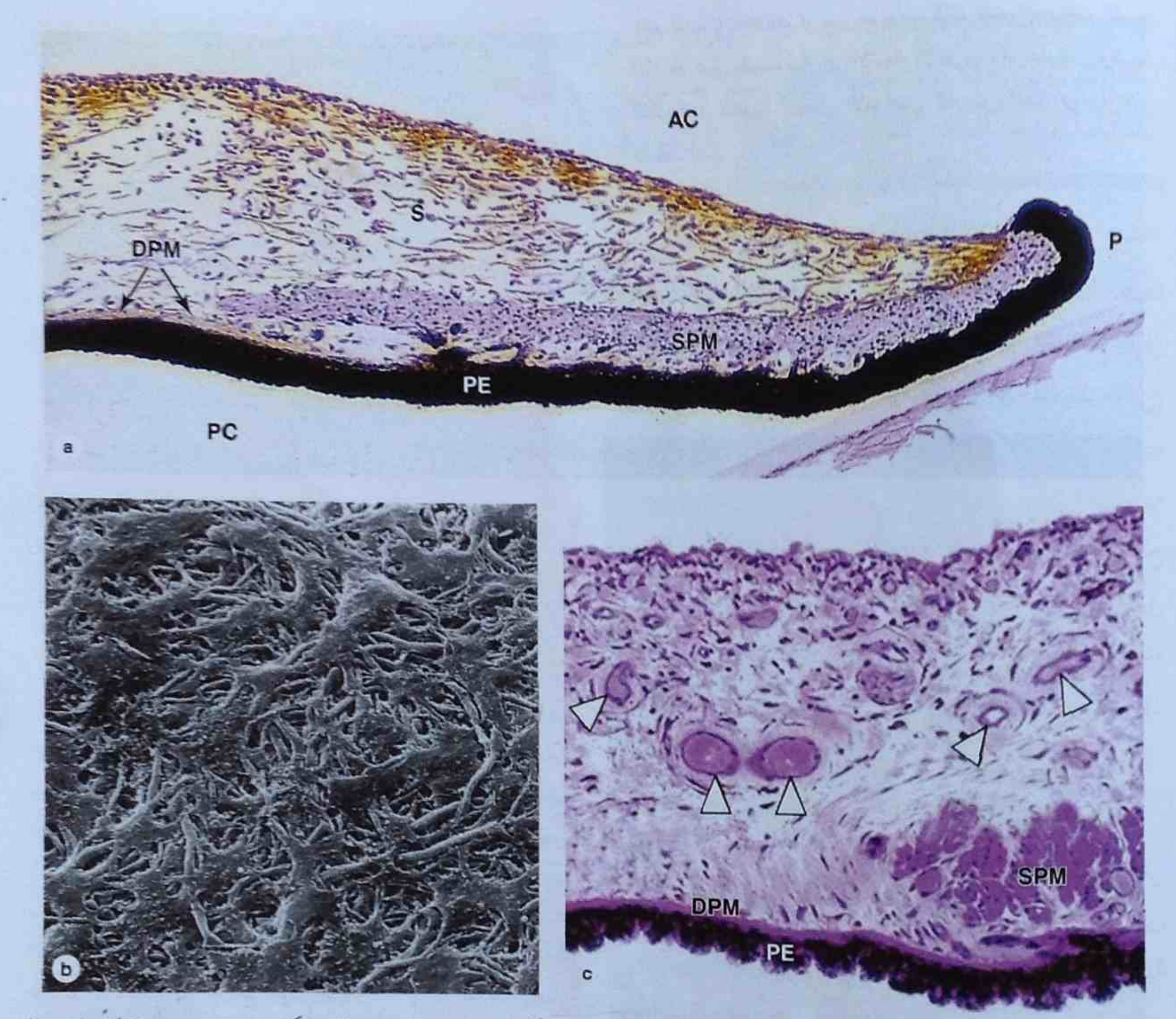
تتألف الظهارة تحت المحفظية من طبقة واحدة من ظهارة خلوية مكعبة توجد فقط على السطح الأمامي للعدسة. تلتصق النهايات القاعدية للخلايا الظهارية بمحفظة العدسة. تحتوي سطوحها القمية على تداخلات لربط الظهارة بالألياف الداخلية للعدسة (الشكل 23-12). تنقسم الخلايا في الحافة الخلفية لهذه الظهارة بالقرب من المنطقة الاستوائية للعدسة لتأمين خلايا جديدة تتمايز إلى ألياف العدسة. تسمح هذه العملية بنمو العدسة ويستمر نموها ببطء ويتناقص بالقرب من المنطقة الاستوائية للعدسة طوال الحياة في البالغين.

ألياف العدسة Lens Fibers

ألياف متطاولة بشدة تبدو كبنى مسطحة رقيقة (الشكل 23-12)، تتطور من الخلايا الجذعية لظهارة العدسة. تفقد الألياف المتمايزة في النهاية نواها وعضياتها الخلوية الأخرى وتمتلئ هيولاها بمجموعة من بروتينات تدعى **غلوبولينات العدسة** Crystallins وتصبح طويلة جداً. يبلغ طول ألياف العدسة الناضجة 7-10 مم وبعرض 8-10 ميكرون وسماكة 2 ميكرون. تتكثف الألياف بشدة مع بعضها مشكلة نسيجاً شفافاً تماماً متخصصاً بانكسار الضوء.

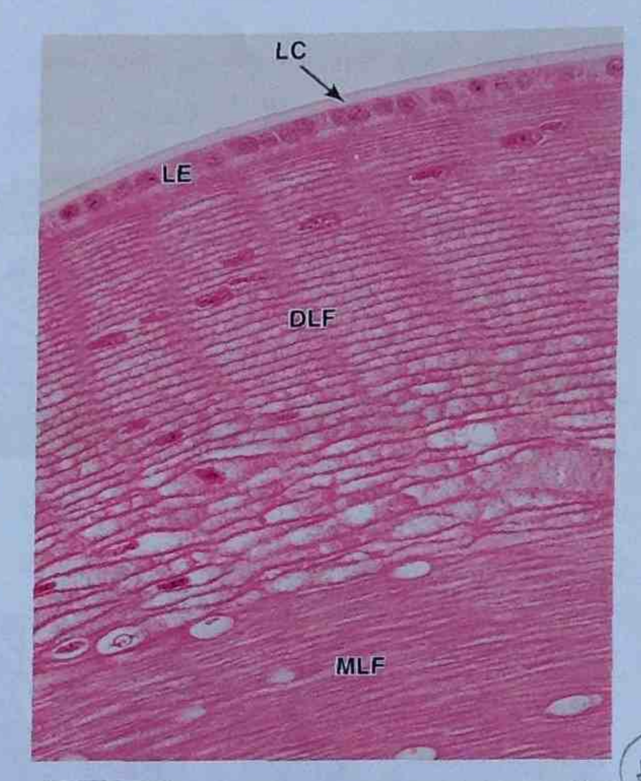


الشكل 23-10: ألياف النطيقة الهدبية. إن بنية النطيقة الهدبية تُدرس بشكل أفضل بالمجهر الالكتروني الماسح. **(a)** هذه الصورة المجهرية تبين سطح الجسم الهدبي (CB) واستطالاته البارزة التي ينبثق بينها ألياف نطيقية دقيقة (ZF). مجموعة كبيرة من الألياف تشكل النطيقة التي تقوم بتثبت العدسة في مركز الجسم الهدبي. تكبير 400. **(b)** هذه الصورة المجهرية تبين سطح العدسة وارتباط متين مائل لألياف النطيقة مع المطرق خارج الخلوي الليفي لمحفظة العدسة (LC). تكبير 500.



الشكل 23-11: القزحية. تقوم القزحية بتنظيم كمية الضوء المعروضة على الشبكية. (**a**) صورة مجهرية ذات تكبير منخفض تبين مقطعاً في وسط القزحية قرب الحدقة (P). لا يحتوي السطح الأمامي المعرّض للخلط المائي في الغرفة الأمامية (AC) على ظهارة ويتكون من طبقة عاتمة من تشابك للأرومات الليفية والخلايا الميلانينية. تكبير 140، صبغة H&E. يحتوي السدى (S) التحتـــي على العديد من خلايا الميلانينية فيها كميات مختلفة من الميلانين. (**b**) صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح تبين السطح غير الظهاري الأمامي للقزحية. تكبير 900. (**c**) صورة مجهرية تبين غزارة التروية الدموية في عمق السدى (رؤوس الأسهم). تتألف ظهارة الجانب الخلفي للقزحية المجاور للغرفة الخلفية (PC) من طبقتين من الخلايا المكعبة. تحتوي خلايا الظهارة الصباغية الخارجية (PE) على كميات كبيرة من الحبيبات الميلانينية لحماية العين من زيادة الضوء. تمثل خلايا الطبقة الأخرى خلايا عضلية ظهارية أقل كثافة من الخلايا الصباغية وتشكل العضلة الموسعة للحدقة (DPM) التـــي تمتد على معظم طول القزحية. توجد حزم من عضلات ملساء قرب الحدقة تشكل العضلة العاصرة للحدقة (SPM). كلا العضلتين تشرف على قطر الحدقة. تكبير 100، صبغة PT.

تُثبت العدسة في مكانها بمجموعة من ألياف مرنة شعاعية التوجه تدعى **النطيقة الهدبية** Ciliary zonule تندغم بمحفظة العدسة من جانب وبالجسم الهدبـــي من جانب آخر (الشكل 23-1 و23-10). تلعب مجموعة الألياف دوراً مهماً في عملية المطابقة إذ تسمح بالتركيز على الأشياء القريبة والبعيدة من خلال تغير انحناء العدسة. عندما تكون العين في مرحلة راحة أو في أثناء التحدق في الأشياء البعيدة فإن العدسة تصبح ممدودة بوساطة ألياف النطيقة بمستوى عمودي على المحور البصري. تتقلص العضلات الهدبية في أثناء التركيز على الأشياء القريبة مسببةً انزياح المشيمية والجسم الهدبـــي مما يؤدي إلى زوال بعض التوتر الممارس من قبل النطيقة على العدسة. تصبح العدسة دائرية الشكل وأسمك مما يجعل الشيء المشاهد في البؤرة.



الشكل 23-12 العدسة. نسيج مرن شفاف يقوم بتركيز الضوء على الشبكية، يحيط بكامل العدسة. محفظة العدسة (LC) صفيحة خارجية متجانسة سميكة مكونة من خلايا ظهارية وألياف يُغطى السطح الأمامي للعدسة تحت المحفظة بظهارة أسطوانية بسيطة تدعى الظهارة العدسية (LE). نظراً لمنشأ العدسة كحويصلة جنينية منفصلة عن سطح الأدم الخارجي فإن النهايات القاعدية لخلايا الظهارية العدسية تستند على محفظة وتتجه المناطق القمية إلى داخل العدسة. بالقرب من المنطقة الهدبية تتكاثر الخلايا الظهارية في خط استواء العدسة وتعطي خلايا تصطف بشكل موازٍ للظهارة وتصبح ألياف العدسة. تحافظ ألياف العدسة المتمايزة (DLF) على نواها ولكن تتطاول بشكل كبير وتمتلئ هيولاها ببروتينات تدعى غلوبولينات العدسة. تفقد ألياف العدسة الناضجة (MLF) نواها وتصبح كثيفة ومتراصة لتشكل بنية شفافة مميزة. من الصعوبة تحضير العدسة نسيجياً وعادة ما تحتوي مقاطع العدسة نسيجياً على تصدعات أو فقاعات بين ألياف العدسة. تكبير 200، صبغة H&E.

التطبيق الطبي

*عند التقدم بالعمر تقل مرونة العدسة مما يجعل عملية المطابقة لرؤية الأشياء القريبة صعبة. إن هذه عملية حالة طبيعية تدعى (**قصور البصر الشيخوخي** Preshyopia)، يمكن تصحيح هذا الوضع باستعمال نظارات بعدسات محدبة (عدسات القراءة). في الكهول تتغير طبيعة غلوبولينات العدسة والتي تبدأ عموماً في ألياف العدسة مما يجعل هذه الألياف قليلة الشفافية. عندما تصبح مناطق العدسة ظليلة أو ضبابية وتنعدم الرؤية في حالة الساد أو **كاتاراكت** Cataract. من مسببات كاتاراكت التعرض الشديد للأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة الأخرى والرضوض ونتيجة التأثيرات الثانوية لبعض الأمراض كمرض السكري وارتفاع ضغط الدم.*

الجسم الزجاجي Vitreous Body

يشغل الجسم الزجاجي الغرفة الزجاجية خلف العدسة (الشكل 23-1). يتكون من نسيج ضام شفاف يحتوي بشكل أساسي على ماء نسبته 99% (الخلط الزجاجي) يرتبط بالهيالورنات وكمية قليلة من الكولاجين. يتركب النسيج الضام الرخو الموجود في الغشاء الزجاجي الذي يشبه الهلام من كولاجين نمط IV وبروتينات أخرى في الصفائح الخارجية. الخلايا الموجودة في الجسم الزجاجي هي القليل من البلاعم ومجموعة خلوية صغيرة بالقرب من الغشاء الزجاجي تدعى الخلايا الزجاجية وتفرز الكولاجين والهيارونيات.

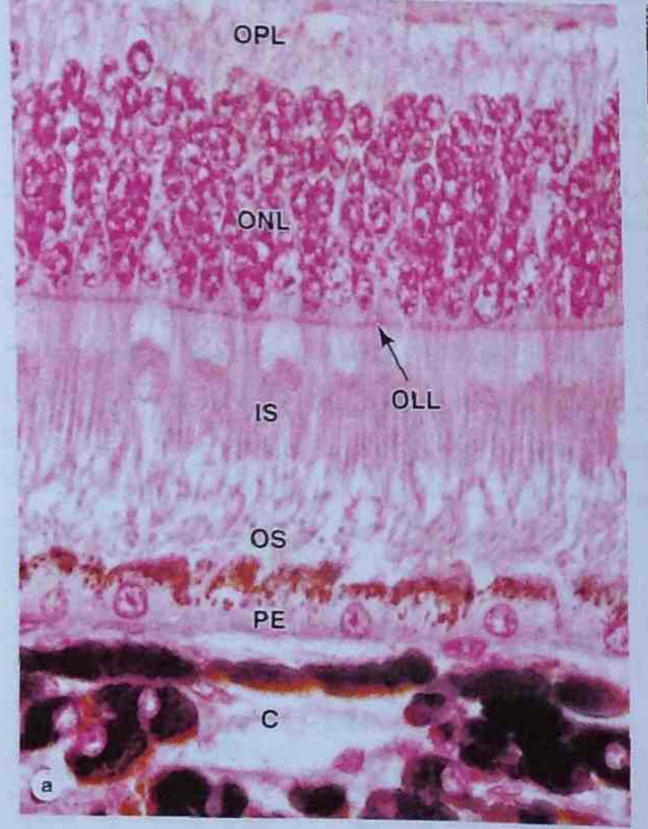
الشبكية Retina

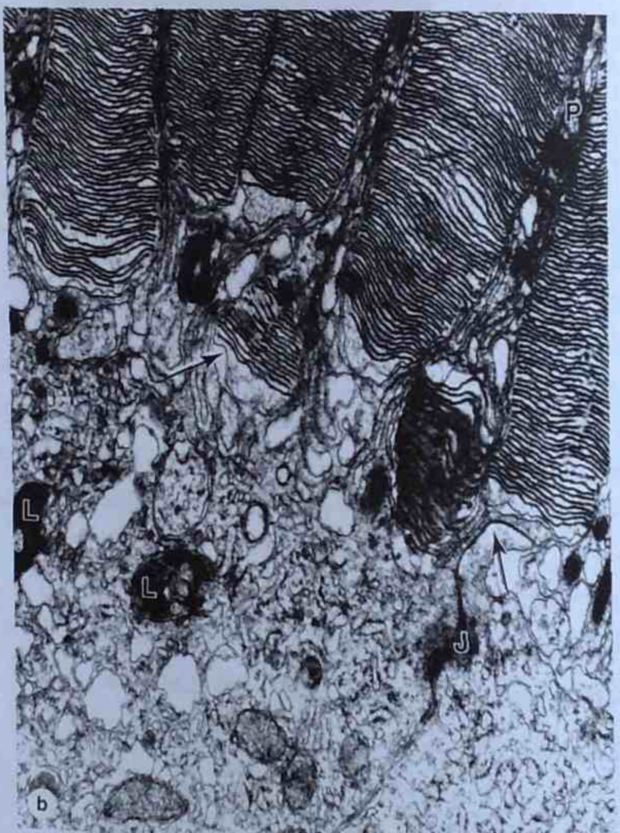
تمثل الطبقة الداخلية للعين، تنشأ جنينياً من الكأس البصري (الشكل 23-3). تتكون الشبكية من طبقتين رئيستين (الشكل 23-2). طبقة داخلية: تدعى **الشبكية العصبية** Neural retina، تحتوي على عصبونات ومستقبلات ضوئية. تمتد هذه الطبقة أي منطقة الرؤية تمتد أمامياً حتى الحافة المشرشرة (الشكل 23-1) ولكن تستمر كظهارة مكعبة مبطنة لسطح الجسم الهدبي والجزء الخلفي من القزحية. **طبقة خارجية** تدعى **الظهارة الصباغية** Pigment epithelium ظهارة تستند على غشاء بروش داخلياً من المشيمية (الشكل 23-7) ومكونة من ظهارة مكعبة تبطن أيضاً الجسم الهدبي والجزء الخلفي من القزحية وتساهم في تشكيل ظهارة مزدوجة تم وصفها من خلال تلك البنى.

تتكون الظهارة الصباغية من خلايا أسطوانية منخفضة بنوى قاعدية. تحتوي الخلايا على معقدات اتصالية متطورة جداً وارتباطات فضوية والعديد من الانخماصات في الأغشية

القاعدية المترافقة مع المتقدرات. تمتد من النهايات القمية استطالات وبروزات شبه غمدية تحيط بقمم المستقبلات الضوئية. توجد أعداد كبيرة من حبيبات الميلانين في الامتدادات والهيولى القمية (الشكل 23-13). تحتوي المنطقة الخلوية على أعداد كبيرة من فجوات بلعمية وجسيمات حالة ثانوية وجسيمات بيروكسيدية والكثير من الشبكة الملساء ومناطق متخصصة بالمصاوغة (التزامر) Isomerization لكافة ريتينال العابر (مشتق من فيتامين A) ونقله إلى المستقبلات الضوئية. تقوم خلايا الظهارة الصباغية في الشبكية بالعديد من الوظائف تتضمن التالي:

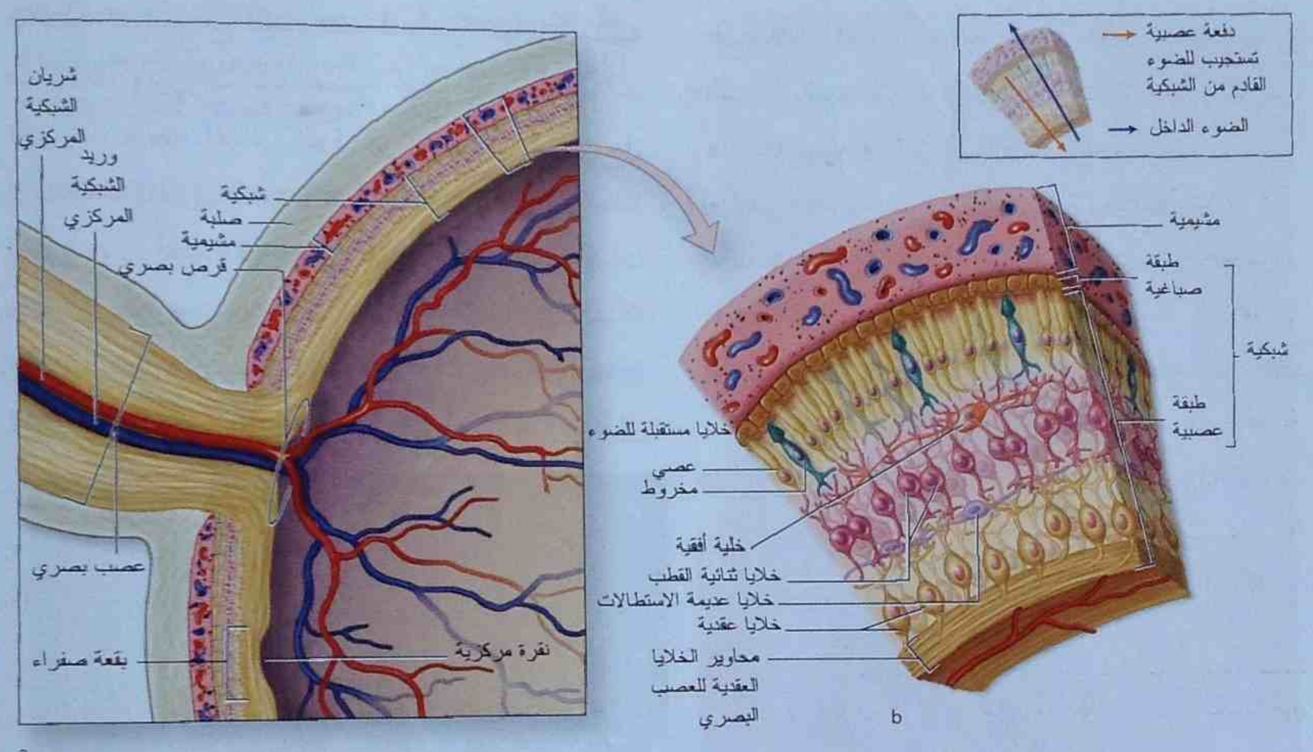
- تشكل جزءاً هاماً في الحاجز الشبكي الدموي
- تمتص الضوء العابر من الشبكية لمنع انعكاسه
- بلعمة المكونات المتساقطة من العصي والمخاريط المجاورة
- التخلص من الجذور الحرة
- مصاوغة وتجديد أشباه الريتينال المستخدمة كحاملات الألوان في خلايا العصي والمخاريط.





الشكل 23-13: الظهارة الصباغية في الشبكية. يوجد طبقتان مميزتان في الشبكية هما الظهارة الصباغية والطبقة الحساسة للضوء وكلاهما ينشأ من الطبقة الخارجية والداخلية للكأس البصري على التوالي. **(a)** صورة مجهرية تبين الحد الفاصل بين الطبقتين، تستند الظهارة الصباغية (PE) المكونة من خلايا مكعبة على غشاء بروش داخل المشيمية (C). المخاريط والعصي هي عصبونات تتجمع نواها في الطبقة النووية الخارجية (ONL) وتشكل محاوير إحدى النهايات مشابك في منطقة تدعى الطبقة الضفيرية الخارجية (OPL) وتغصنات متحورة في النهاية الأخرى تعمل كبنـى حساسة للضوء (OS). تحتوي هذه البنـى على قطع داخلية (IS) غنية بالمتقدرات وقطع خارجية (OS) حساسة للضوء فيها تكدسات من أغشية مطوية تتوضع فيها أصبغة الرؤية. تلتصق القطع الداخلية من خلايا المخاريط والعصي مع خلايا دبقية متطاولة تدعى خلايا مولر، وهي خلايا دبقية نجمية متحورة في الشبكية. تظهر المعقدات الاتصالية بين القطع الداخلية للمخاريط والعصي وخلايا مولر بالمجهر الضوئي كطبقة محددة خارجية (OLL). تكبير 500، صبغة H&E.

(b) صورة بالمجهر الالكترونـي النافذ تبين البنية الدقيقة للحد الفاصل بين الظهارة الصباغية والقطع الخارجية من الخلايا الحساسة للضوء. تشاهد المعقدات الاتصالية (J) بين الأغشية الجانبية للخلايا الظهارية. يوجد فوق هذه الخلايا قمم خمس قطع خارجية لخلايا المخاريط التـي تتداخل مع الاستطالات القمية (P) للخلايا الظهارية. تحتوي الفجوات الكبيرة على تكدسات من أغشية مطوية (أسهم) تساقطت من قمم العصي. تُهضم محتويات الفجوات بعد التحامها بالجسيمات الحالة الثانوية (L) ويُشاهد أيضاً متقدرات وقطع من الشبكة الخشنة والملساء. تكبير 24,000.



الشكل 23-14: البنية العامة وتنظيم الشبكية. الشبكية طبقة سميكة تتوضع داخلياً من المشيمية **(a)** رسم تخطيطي يبين الشريان والوريد المركزي للشبكية التـي تعبر من خلال العصب البصري وتدخل إلى العين من منطقة القرص البصري. تتوضع هذه الأوعية بداية بين الجسم الزجاجي والطبقة المحددة الداخلية للشبكية ولكن تخترق فروعها الجانبية الصغيرة هذه الطبقة وتدخل الشبكية مشكلة شعيرات تمتد بعيداً إلى الطبقة النووية الداخلية. ينتشر الأوكسجين والمواد الغذائية من الشعيرات الدموية في المشيمية إلى طبقات الشبكية الخارجية. **(b)** رسم تخطيطي يبين العصبونات الرئيسة وتنظيمها العام. الخلايا الدبقية الطويلة التـي تساعد في تنظيم العصبونات غير الظاهرة هنا.

التطبيق الطبي

الظهارة الصباغية وطبقة المستقبلات الضوئية في الشبكية المشتقة من طبقتي الكأس البصري لا تلتحم مع بعضها بشكل متين. تسبب رضوض الرأس وحالات مرضية أخرى انفصال هاتين الطبقتين وتتشكل مسافة بينهما. في مثل هذه المناطق التي يحدث فيها انفصال الشبكية لا تحصل خلايا طبقة المستقبلات الضوئية على الدعم الاستقلابي من طبقة الظهارة الصباغية والمشيمية، وبالنهاية تموت. يتم إعادة الشبكية لمكانها ووصلها بنجاح بجراحة ليزرية.

الجزء الخلفي أي الحساس للضوء من الشبكية هو بنية معقدة تحتوي على أكثر من 30 تحت نوع من العصبونات تتصل مع بعضها بمشابك عصبية. تحتوي الشبكية العصبية Neural rentia على ثلاث طبقات رئيسة من العصبونات (الشكل 23-7 و23-14): طبقة خارجية مكونة من خلايا حساسة للضوء تدعى **خلايا العصي** Rod cells **وخلايا المخاريط** Cone cells وطبقة متوسطة تحتوي على **عصبونات ثنائية القطب** Bipolar neurons تتصل مع العصي والمخاريط وطبقة داخلية من **خلايا عقدية** Ganglion cells تتصل مع العصبونات ثنائية القطب من خلال تغصناتها وترسل محاويرها خارجياً حيث تلتحم لتشكل **العصب البصري** Optic nerve الذي يغادر العين ويعبر إلى الدماغ.

يوجد بين طبقتـي العصي والمخاريط والعصبونات ثنائية القطب منطقة تسمى **الطبقة الضفيرية الخارجية** External plexiform layer تحتوي على ألياف ومشابك تصل بين هاتين الطبقتين الخلويتين. توجد منطقة مشابهه أيضاً من المشابك بين العصبونات ثنائية القطب والخلايا العقدية تدعى **الطبقة الضفيرية الداخلية** Internal plexiform layer (الشكل 23-7 و23-15). تمتلك الشبكية بنية مقلوبة حيث يعبر الضوء أولاً طبقة الخلايا العقدية ليدخل طبقة العصبونات ثنائية القطب ليصل إلى العصي والمخاريط (الشكل 23-14).

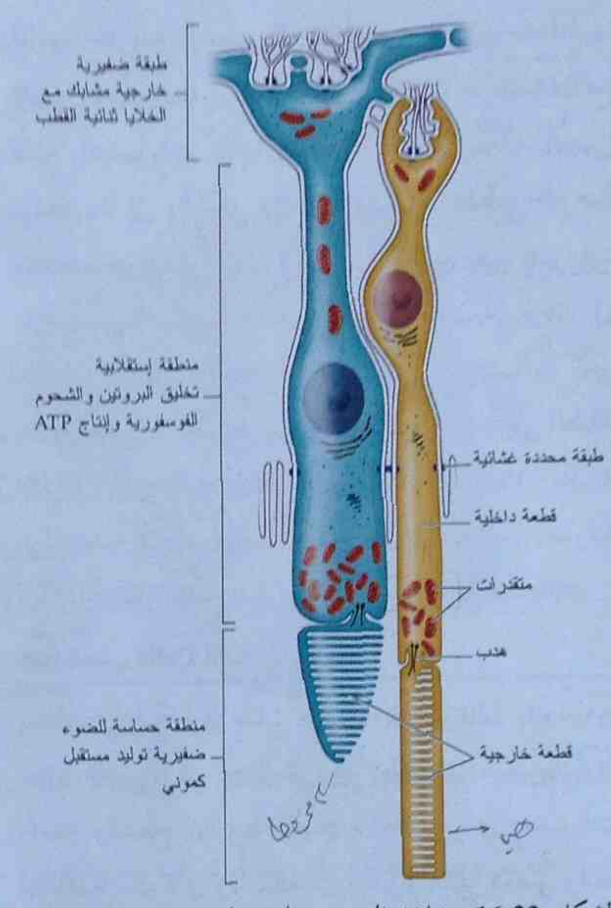
قطعها الخارجية، وعصبوناتها القطبية. يوجد في أحد قطبيها تغصن وحيد حساس للضوء وفي القطب الآخر مشابك مع طبقة العصبونات ثنائية القطب. تقسم خلايا العصي والمخاريط إلى (الشكل 23-13 و23-15): **القطع الخارجية** Outer segments أهداب أولية متغيرة تحتوي على مجموعات متراصة من كييسات غشائية كأقراص مسطحة. توجد في أغشية الكييسات أصبغة حساسة للضوء في الشبكية. تعبر خلايا العصي والمخاريط من خلال طبقة رقيقة تدعى **الطبقة المحددة الخارجية** External limiting membrane، مكونة من سلسلة من معقدات اتصالية بين المستقبلات الضوئية وخلايا دبقية منتظمة تدعى **خلايا موللر** Müuller cells.

خلايا العصي Rod Cells

تحتوي شبكية الإنسان على ما يقارب 120 مليوناً من خلايا العصي، هي حساسة جداً للضوء تستجيب لفوتون واحد وتسمح بالرؤية الضعيفة حتـــى في مستويات منخفضة للضوء في وقت الغسق والليل. خلايا العصي رفيعة نحيلة متطاولة (50 × 3 ميكرون) تتكون من قطعتين مميزتين (الشكل 23-16): تعد القطعة الخارجية حساسة للضوء والقطعة الداخلية مكان آلي للاستقلاب الخلوي تتم فيها عمليات التصنيع الحيوي وإنتاج الطاقة. **قطعة خارجية عصوية**: لها شكل العصا، تتكون بشكل أساسي من 600-1000 **قرص غشائي** Membranous dics مسطح متراصة فوق بعضها كأكوام النقود محاطة بغشاء الخلية. يوجد بين القطعة الخارجية والقطعة الداخلية تضيق يدعى **السُّوَيقَةُ المُوَصِّلَة** Connecting stalk، تمثل هدباً متحوراً ينشأ من الجسم القاعدي (الشكل 23-17). القطعة الداخلية غنية بالغليكوجين والمتقدرات بالقرب من قاعدة الهدب (الشكل 23-16 و23-17). تتوضع الكثير من الجسيمات الريبية المتعددة داخل الجزء المتقدري، تنتج بروتينات تنتقل إلى القطعة الخارجية حيث تدخل في الأقراص الغشائية. تشمل هذه البروتينات صبغة الرؤية **الرودوبسين** Rhodopsin (**الصباغ الأرجوانـــي**) الذي يصبح أبيض اللون بالضوء ويؤدي إلى بدء التنبيه البصري.

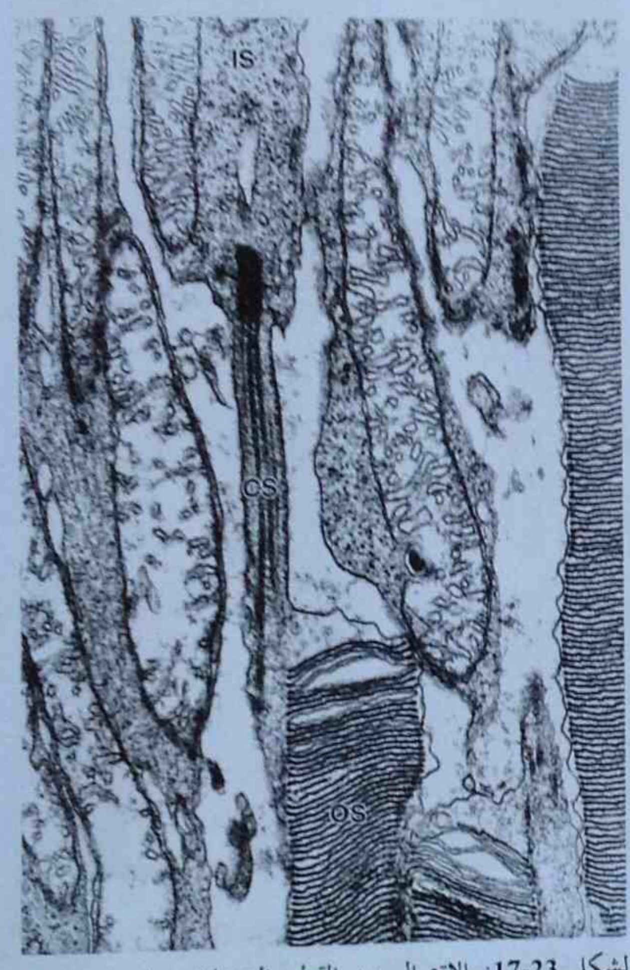
الشكل 23-15: طبقات الشبكية. يمكن مشاهدة طبقات الشبكية العشر بوضوح بين الجسم الزجاجي (VB) والمشيمية (C) وهي كالتالي من اتجاه مرور الضوء: الطبقة المحددة الداخلية (ILL). الطبقة الليفية العصبية (NFL) مكونة من محاوير الخلايا العقدية التـــي تتلاقى مع بعضها وتشكل العصب البصري. الطبقة العقدية (GL) مكونة من أجسام الخلايا العقدية والتـــي تختلف سماكتها في أرجاء الشبكية. الطبقة الضفيرية الداخلية (IPL) مكونة من ألياف ومشابك الخلايا العقدية والعصبونات ثنائية القطب للطبقة التالية. الطبقة النووية الداخلية (INL) مكونة من أجسام خلايا أنواع مختلفة من العصبونات ثنائية القطب التـــي تبدأ بتكامل الإشارات القادمة من خلايا العصي والمخاريط. الطبقة الضفيرية الخارجية (OPL) مكونة من ألياف ومشابك العصبونات ثنائية القطب وخلايا المخاريط والعصي. الطبقة النووية الخارجية (ONL) تحتوي على أجسام ونوى الخلايا الحساسة لضوء المخاريط والعصي. الطبقة المحددة الخارجية (OLL) خط دقيق جداً يتشكل بالمعقدات الاتصالية التـــي تربط خلايا العصي والمخاريط بخلايا مولر الدبقية. طبقة خلايا العصي والمخاريط (RCL) مكونة من قطع خارجية تتوضع فيها المستقبلات الضوئية. الطبقة الصباغية (PL) غير حسية لكن لها وظائف داعمة مهمة للمحافظة على الشبكية العصبية. تكبير 150، صبغة H&E.

الطبقة الخارجية أو خلايا العصي والمخاريط Rods and cones
سُميت خلايا العصي والمخاريط بهذا الاسم لشكل



الشكل 23-16: خلايا العصي والمخاريط. تمتلك خلايا العصي (يمين) والمخاريط (يسار) نفس الشكل العام ونفس الخواص الهيولية الهامة المبنية في هذا الرسم التخطيطي. الطبقة المحددة الخارجية تمثل صفاً من ارتباطات التصاقية تقوم بربط القطع الداخلية بالنهايات القاصية لخلايا مولر الدبقية العصبية (غير ظاهرة). تتواصل الأقراص الغشائية الخارجية للمخاريط مع غشاء الخلية بينما في العصي غير متواصلة.

تتشكل الأقراص الغشائية نتيجة تكرار طيات الغشاء الخلوي قرب السُوَيقَةُ المُوَصِّلَة والدخول في بروتينات طبقتي الشحم التي انتقلت إليها من القطعة الداخلية. تنفصل الأقراص الغشائية المتشكلة حديثاً في خلايا العصي عن الغشاء الخلوي وتتحرك مبتعدة عن الجزء القاصي كأقراص جديدة. في النهاية تصل جميع الأقراص إلى نهاية الخلية حيث تتساقط وتبتلع وتهضم بوساطة الخلايا الظهارية الصباغية (الشكل 23-13). تقوم كل خلية بإنتاج نحو 90 قرصاً غشائياً يومياً وفقدان 90 قرصاً غشائياً من كل خلية. تستغرق العملية بكاملها من التجمع إلى الهجرة في الجزء القاصي والتساقط في الجزء القمي نحو 10 أيام.



الشكل 23-17: الاتصال بين القطع الداخلية والخارجية. صورة بالمجهر الالكتروني النافذ للشبكية يبين قطعاً داخلية (IS) والمتقدرات في الجزء العلوي من الشكل وقطعة خارجية حساسة للضوء (OS) مكونة من أقراص غشائية مسطحة متوازية. تمثل الخلية في وسط الشكل جسم قاعدي يعطي هدب يشكل سويقة موصلة (CS) تتحور بعدها إلى قطعة خارجية. تكون الأغشية المتراصة للأقراص مميزة جداً وكثيفة الكترونياً نتيجة الكثافة العالية للبروتينات التي تحتويها. تكبير 24,000.

خلايا المخاريط Cone Cells

تحتوي شبكية الإنسان على 6 مليون خلية مخروطية، أقل حساسية للضوء منخفض الكثافة من العصي ومتخصصة برؤية الألوان في الضوء اللوني. يوجد ثلاثة أنواع من خلايا المخاريط وظيفياً لا يمكن تمييزها شكلياً. تحتوي على كميات مختلفة من صباغ إبصاري يسمى **يودوبسين** Iodopsin ذا حساسية عالية للأحمر والأخضر والأزرق في الطيف المرئي والتي لا يتم كشفها في الضوء المنعكس.

المخاريط عصبونات متطاولة أيضاً (الشكل 23-16) مع قطعة داخلية وخارجية وهدب متحور متصل بسويقة تكثر

فيها المتقدرات والجسيمات الريبية المتعددة. تختلف القطعة الخارجية من المخاريط عنها في العصي وتبدو قصيرة وأكثر مخروطية وفي بنية أقراصها الغشائية المتراصة التـــي تبقى كانخماصات مستمرة مع الغشاء الخلوي على جانب واحد (الشكل 23-16). كما تتوزع البروتينات المصنعة حديثاً في الأقراص الغشائية بشكل منتظم ضمن القطعة الخارجية للمخاريط. بالرغم من تغير بروتين صباغ إبصاري إيودوبسين إلا أن الأقراص تتساقط بشكل أقل من نظيرتها في خلايا العصي.

إيصال الضوء Phototransduction

تنتظم الأقراص الغشائية المتراصة لخلايا العصي والمخاريط في القطع الخارجية بشكل موازٍ لسطح الشبكية مما يزيد تعرضها للضوء بالحدود القصوى. تمتلئ الأغشية في أقراص خلايا العصي والمخاريط بكثافة ببروتينات رودوبسين أو أحد إيودوبسين على التوالي. تحتوي كل خلية عصي على نحو

الشكل 23-18: إيصال الضوء عن طريق خلايا العصي. يتضمن إيصال الضوء سلسلة تغيرات في خلايا العصي والمخاريط والتـــي تبدأ عند اصطدام الضوء بالأقراص الغشائية المكدسة. إن المراحل الأساسية في كل من المخاريط والعصي متشابهة تمت دراستها في خلايا العصي نظراً لكثرتها هنا. تكثر البروتينات بكثافة في أغشية الأقراص وأيضاً يوضح الشكل فقط واحداً من كل نمط من البروتينات الرئيسة. في الظلام، يكون الرودوبسين والريتنال المقرون-11 غير نشيط وتراكيز المرسال الحلقي الثانـــي cGMP (غوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي) عالية داخل الخلايا. تتمثل إحدى تأثيرات cGPM في إبقاء القنوات المهبطية الكثيرة مفتوحة في غشاء الخلية ولذا يزول الاستقطاب في الخلية ويتحرر الناقل العصبـــي (غلوتامات) باستمرار في منطقة التشابك مع العصبونات ثنائية القطب.
عندما يتم امتصاص فوتونات الضوء بوساطة ريتنال الرودوبسين يتصاوغ ريتنال المقرون-11 إلى ريتنال مفروق مما يغير نشاط الأوبسين، وهذا ينشط بدوره البروتين الغشائي المحيطي المحاور ترانسدوسين Transducin (بروتين G ثلاثي)، مما يسمح له بتحرير وحدته الفرعية ألفا والتـــي تتحرك جانبياً وتحفز بروتيناً غشائياً آخر يدعى الفوسفو دي إستيريز لحلمهة cGMP. تُغلق العديد من قنوات الصوديوم بوجود القليل من cGMP مما ينتج عنه فرط استقطاب في الخلية والذي يؤدي بدوره إلى انخفاض تحرر الناقل العصبـــي في المشابك. يؤدي هذا التغير في منطقة المشابك إلى زوال الاستقطاب في العصبونات ثنائية القطب مرسلةً بعدها كمونات عمل إلى العديد من الخلايا العقدية في العصب البصري والتـــي تسمح للدماغ بإنتاج صورة. عند تنشيط الريتنال بالضوء فإنه ينفصل أيضاً عن الرودوبسين تاركاً الأوبسين شاحب اللون (تم تبييضه). يتحرك الريتنال الحر في الخلايا الظهارية الصباغية المحيطة ويتجدد الريتنال المفروق ويعود بعدها إلى خلايا العصي أو خلايا المخاريط للارتباط بالأوبسين ليستخدم مرة أخرى في نقل الضوء.

بليون جزيئة من رودبسين، تحتوي كل جزيئة من أصبغة الرؤية على بروتين عابر للغشاء يدعى **أوبسين** Opsin وجزيئة مرتبطة بالريتنال حساسة للضوء تدعى **حاملة اللون** Chromophore. تمتص جزيئة رودبسين وثلاث جزيئات أودوبسين الضوء بفعالية عند طول موجات مختلفة في مجال طيف الرؤية. يتضمن **إيصال الضوء** Phototransduction سلسلة من التغيرات في الخلايا، تُحفز عندما يصطدم الضوء وينشط الريتنال، وهي متشابهة في خلايا العصي والمخاريط.

كما هو مبين في الرسم التخطيطي في خلية العصي الشكل 23-18، الرودبسين غير نشيط في الظلام وقنوات الشوارد الهبطية مفتوحة في غشاء الخلية. يزول استقطاب الخلية ويتحرر الناقل العصبي باستمرار في المنطقة المشبكية مع العصبونات ثنائية القطب. عندما يتم امتصاص فوتونات الضوء بوساطة الريتنال من الرودبسين، يتغير شكل الجزيئة من وضع الاقتران (المقرون) Cis إلى وضع الافتراق (المفروق) Trans. يؤدي هذا إلى تنشيط بروتين الأوبسين Opsin والذي بدوره يُنشط جزيئات **ترانسدوسين** Transducin (بروتين G يقترن بالأوبسين) المجاورة. ينبه نشاط بروتين ترانسدوسين بشكل غير مباشر، انغلاق العديد من قنوات شوارد الصوديوم مؤدياً إلى فرط استقطاب وانخفاض التحرر المشبكي للناقل العصبي. ينجم عن هذا التغير زوال استقطاب مجموعات من العصبونات ثنائية القطب والذي يرسل بدوره كمونات عمل الى العديد من الخلايا العقدية في العصب البصري.

يسبب الضوء تغيراً شكلياً في جزيئات الريتنال التي تبدأ بسلسلة حوادث تنتج نشاطاً عصبياً وتسبب انفصال حامل اللون من بروتين الأوبسين، تدعى هذه الظاهرة **تبييض** Bleaching البروتين (الشكل 23-18). تنتشر جميع جزيئات الريتنال الحرة المنقولة إلى الظهارة الصباغية وتتحول فيها إلى ريتنال مقرون-11، ثم يعود راجعاً إلى خلايا العصي أو المخاريط ليتحد مرة أخرى مع أوبسين. تستغرق دورة تجدد الريتنال واسترجاع رودبسين من عملية التبييض دقيقة أو أكثر، وهي جزء من عملية التكيف البطيء للعيون التي تحدث عند الانتقال من الضوء المبهر إلى العاتم.

العصبونات الأخرى والخلايا الدبقية Other Neurons and Glia

تتألف الطبقة النووية الداخلية والعصبونات ثنائية القطب، بشكل أساسي من عصبونات ثنائية القطب والتي لها استطالات في الطبقة الضفيرة الداخلية والخارجية مشكلةً مشابك اتصالية مع عصبونات جميع طبقات الشبكية. توجد أيضاً نوى **الخلايا الأفقية** Horizontal cells في الطبقة النووية الداخلية و**خلايا عديمة الاستطالات الحوارية** Amacrine، كلاهما تمتلك استطالات تنتشر بشكل أفقي في الطبقات الضفيرية والتي توحد الإشارات من المستقبلات الضوئية في مساحة واسعة من الشبكية.

توجد خلايا دبقية عصبية داعمة رئيسة في الشبكية كبيرة الحجم متشعبة تدعى **خلايا مولر** Müller cells، تؤمن دعائم للعصبونات في كامل الشبكية. تتوضع نوى هذه الخلايا في الطبقة النووية الداخلية وتمتد استطالاتها من الطبقة المحددة الداخلية إلى الطبقة المحددة الخارجية. الطبقة الأخيرة هي منطقة دقيقة من ارتباطات سادة والتصاقية بين مستقبلات الضوء وخلايا مولر. توجد خلايا دبقية صغيرة (دبيقات) Microglial cells متناثرة في الشبكية.

تعد **الخلايا العقدية** Ganglion cells الموجودة في الطبقة العقدية الداخلية للشبكية خلايا عصبية نموذجية تحتوي على نوى ذات كروماتين حقيقي وجسيمات نيسل قعدية التلون. تتشابك هذه الخلايا مع العصبونات ثنائية القطب والعصبونات عديمة الاستطالات وتُبرز محاويرها في طبقة الليف العصبي حيث تتجمع مع بعضها لتشكل **العصب البصري** Optic nerve (الشكل 23-1 و23-14). إن مجموعة فرعية من الخلايا العقدية ذاتها تعد كمستقبلات ضوئية تحتوي على ريتنال مقرون-11 مرتبط ببروتين ميلانوبسين لا يشارك في الرؤية ولكن يكشف عن تغيرات كمية ونوعية الضوء على مدار الـ 24 ساعة في دورة الفجر/الغسق. تمر الإشارات من هذه الخلايا من خلال محاوير الجهاز الشبكي الوطائي إلى النوى فوق التصالبية لمنطقة تحت الوطاء كما

تملك أهمية في تنظيم فيزيولوجية الجسم اليومية على مدار اليوم.

مناطق خاصة في الشبكية Speceialized Areas of the Retina

تخلو المنطقة الخلفية من الشبكية مكان مغادرة العصب البصري من المستقبلات الضوئية، وتعرف **بالبقعة العمياء** Blind spot من الشبكية أو **القرص البصري** Optic disc (الشكل 23-14).

توجد على الجزء الصدغي من القرص البصري في قطب السفلي للمحور البصري منطقة متخصصة في الشبكية تدعى **النقرة المركزية** Fovea centralis (الشكل 23-14)، تمثل انخفاضاً ضحلاً يحتوي على خلايا المخاريط فقط في مركزها بينما تتوضع العصبونات ثنائية القطب والخلايا العقدية في المحيط فقط. تكون المخاريط في النقرة طويلة ونحيلة، وهذا تكيف يسمح لها بأن تكون متراصة بشدة مما يزيد حدة الإبصار. لا تمر الأوعية الدموية فوق هذه المنطقة لذا يسقط الضوء المباشر على المخاريط في الجزء المركزي من النقرة وهذا يساعد في جعل حدة الإبصار دقيقة للغاية. يحيط بالنقرة المركزية **بقعة صفراء** Macula lutea في الشبكية بقطر 5.5 مم (الشكل 23-14)، هنا جميع طبقات الشبكية موجودة والطبقتان الضفيرتان غنيتان جداً بالعديد من أشباه الكاروتينيات التـي تمنح هذه المنطقة لونها الأصفر. تمتلك أشباه الكاروتينيات خواص مضادة للأكسدة وتقوم ترشيح الضوء ذي الطول الموجي القصير المؤذي لذا تساهم في حماية المخاريط في النقرة.

التطبيق الطبي

*يعد **التنكس البقعي المرتبط بالعمر** Age-related macular degerneration المسبب الرئيس للعمى عند الكهول في الدول النامية مسبباً عمى في مركز حقل الإبصار. تشمل التغيرات التنكسية حول اللطخة في الشبكية: زوال التصبغ في الظهارة الخلفية وسماكة بؤرية في غشاء بروش المجاور وتغيرات وخسارة للدم في الشعيرات الدموية للمشيمية والشبكية وبالتالي احتمال فقدان الخلايا المستقبلة للضوء منتجة بقع عمياء. يبدو أن هناك استعداد وراثي لهذا النوع من الاضطراب بالإضافة إلى تحفيز من المؤثرات البيئية كفرط التعرض للإشعاعات فوق البنفسجية. يمكن ابطاء تقدم هذا المرض بالجراحة الليزرية لتخريب الشعيرات الشبكية غير الطبيعية والزائدة.*

التراكيب البنيوية الملحقة بالعين
Accessory Structures of the Eye

الملتحمة conjunctiva

غشاء مخاطي شفاف رقيق يغطي القسم الأمامي الظاهر من الصلبة ويتواصل كبطانة للسطح الداخلي لجفون العين. يحتوي على ظهارة مطبقة أسطوانية فيها العديد من الخلايا الصغيرة المشابهة للخلايا الكأسية مدعومة بصفيحة خاصة رقيقة من نسيج ضام رخو وعائي (الشكل 23-19). تضاف الإفرازات المخاطية من الخلايا الظهارية للملتحمة إلى مسحة الدمع المغطية للظهارة وقرنية العين.

الأجفان Eyelids

بنـى يمكن ثنيها تحتوي على جلد وعضلات وملتحمة تحمي العيون (الشكل 23-19). يوجد الجلد على السطح الخارجي للجفون فقط وهو رخو ومرن خالٍ من الشحم ويحتوي على جريبات شعر صغير جداً وأشعار ناعمة ما عدا الحافة القاصية للجفون حيث توجد جريبات شعر كبيرة تشكل الرموش. يترافق مع جريبات شعر الرموش غدد زهمية وعرقية متحورة قمية الإفراز.

يوجد في أعماق الجلد حزم من العضلات المخططة التـي تشكل العَضَلَةُ الدُّوَيْرِيَّةُ العَينِيَّة Orbicularis oculi والعضلات الرافعة للجفون Levator palpebrae لطي الجفون. يوجد بجوار الملتحمة صفيحة كثيفة ليفية مرنة من نسيج ضام يسمى **ظفر الجفن** Tarsus، يؤمن الدعم للأنسجة الأخرى في الجفن. يحتوي هذا النسيج أيضاً على سلسلة من 20-25 غدة زهمية كبيرة، تحتوي كل غدة على العديد من العنبات الإفرازية التـي تفرغ مفرزاتها في قناة مركزية طويلة تفتح بين الرموش في الحافة الهامشية القاصية (الشكل 23-19). تشكل الزيوت في الزهم المفرز من **غدد ظفر الجفن** Tarsal glands والتـي تدعى عموماً **بالغدد الميبومية** Meibomian glands طبقة سطحية على مسحة الدمع مما يساعد في تقليل معدل التبخر وتساعد في تزليق

السطح العينـــي.

التطبيق الطبي

تسبب المكورات العُنقوديَّة الذَّهبيَّة Staphylococcus aureus عادة عدوى قرب فتحة قنوات الغدد الجفنية تدعى الجُدْجُد Styes. تكثر هذه الحالة المرضية في الأطفال ولكن يمكن أن تحدث في أي عمر وقد تكـــون مؤلمة للغاية. كما هو الحال في العدوى الأخرى قد يحدث الجدجد في أوقات الكبح المناعي الناجم عند سوء التغذية أو الإجهاد.

الغدد الدمعية Lacrimal Glands

تفرز الغدة الدمعية باستمرار سائلاً يشكل مسحة دمعية تعمل على ترطيب وتزليق القرنية والملتحمة وتزود الخلايا



الشكل 23-19: الجفن. (a) نسيج قابل للثنـــي (طي)، يُغطي سطحه الخارجي بالجلد (S) وتبطن الملتحمة الملساء (C) سطحه الداخلي. يوجد في الطرف الخارجي لجفن العين سلسلة من جريبات الشعر الكبيرة (F) تشكل رموش العين. يترافق مع جريبات الشعر غدد زهمية صغيرة وعرقية مفترزة (قمية الإفراز). داخلياً تحتوي الجفون على حزم من عضلات مخططة (M) تشكل العضلة المدارية للعين وبالقرب من الملتحمة صفيحة سميكة من نسيج ضام ليفي مرن يدعى بظفر الجفن (T). تؤمن صفيحة ظفر الجفن في الجفن الدعم البنيوي وتحاط بسلسلة من غدد زهمية تدعى الغدد ظفر الجفن (TG) أو (الغُدَدُ المَيبوميَّة أكا) فيها عنبات إفرازية تفضي إلى قنوات مركزية طويلة (D) تفرغ في الطرف الحر لجفون. تكبير 12.5، صبغة H&E. **(b)** بتكبير عالٍ فإن السطح الداخلي للجفن هو الظاهر هنا يظهر أن الملتحمة غشاء مخاطي مكون من ظهارة أسطوانية مطبقة وخلايا صغيرة تشبه الخلايا الكأسية تستند على صفيحة خاصة رقيقة جداً (LP). خلايا كبيرة في العنبات الإفرازية للغدة الجفنة (ميبوبومين) (TG) ذات إفراز منفرز (كلي) مبين في الشكل، والنسيج الضام الليفي في صفيحة الجفن (T) يحيط بالعنبات. يضاف الزهم المفرز من هذه الغدد إلى طبقة الدمع ويساعد في تزليق السطح العينـــي. تكبير 200، صبغة H&E.

الظهارية في القرنية بالأوكسجين. يحتوي السائل الدمعي على العديد من المواد الاستقلابية والكهارل والبروتينات بما في ذلك الليزوزيم، وهو أنزيم حال يقوم بحلمهة جدر بعض أنواع الجراثيم لتسهيل تخريبها. تتوضع الغدد الدمعية الرئيسة في الجزء الصدغي العلوي من الحجاج وتحتوي على العديد من الفصوص التـي تفرغ محتوياتها بشكل منفصل من خلال قنوات إطراحية في القبو العلوي، وهو ردب ملتحمة العين بين الأجفان وكرة العين. يتجمع السائل الدمعي المفرز من هذه الغدد بعد مروره عبر السطح العينـي في الأجزاء الأخرى على جانبـي **الجهاز الدمعي** Lacrimal apparatu، يجري بعدها السائل الدمعي إلى ثقبين دائريين صغيرين (بقطر 0.5 مم) ومنها إلى قنيوات في القسم الأوسط من الهوامش العلوية والسفلية لجفون العين وبعدها يمر إلى الكيس الدمعي وأخيراً ينتهي في التجويف الأنفي عن طريق القناة الأنفية الدمعية. تبطن القنيوات الدمعية بظهارة مطبقة حرشفية بينما يبطن الجزء القاصي من الكيس الدمعي والقناة الدمعية بظهارة مطبقة كاذبة مهدبة مشابهه للتـي في التجويف الأنفي.

تحتوي الغدة الدمعية على عنبات نبيبية سنخية مكونة من خلايا مصلية طويلة لها نوى قاعدية وحبيبات إفرازية قليلة التلون تشبه نسيجياً الخلايا العنبية في الغدة النكفية (الشكل 23-20). تحاط كل عنبة بخلايا عضلية ظهارية متطورة جداً وصفيحة قاعدية، تفرغ في جملة من القنوات التـي تفضي إلى القنوات الإطراحية.

الأذنان: الجهاز الدهليزي السمعي
The Ears: The Vestibuloauditory

تقوم الأذن بوظيفة السمع والمحافظة على التوازن. تتألف كل أذن من ثلاثة أجزاء رئيسة (الشكل 23-21): **الأذن الخارجية** External ear المستقبلة لأمواج الصوت **والأذن الوسطى** Middle ear لنقل الأمواج الصوتية من الهواء إلى سوائل الأذن الداخلية من خلال مجموعة صغيرة من العظام **والأذن الداخلية** Internal ear التـي تقوم بتحويل حركة السوائل إلى دفعات عصبية متخصصة تمر عبر العصب السمعي إلى الجهاز العصبـي المركزي. تحتوي الأذن الداخلية بالإضافة إلى العضو السمعي على العضو الدهليزي الذي يحافظ على التوازن.

الأذن الخارجية External Ear

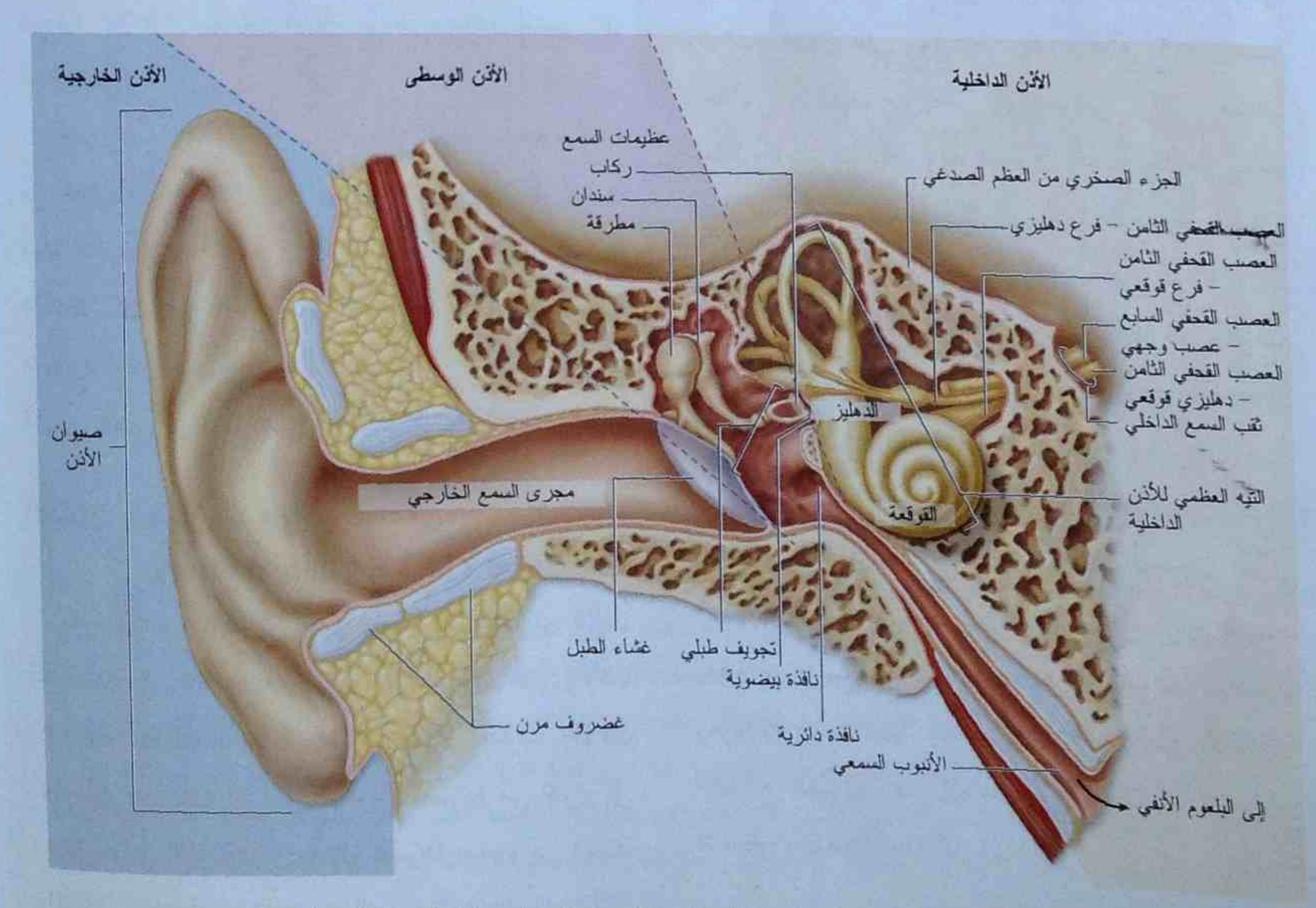
صيوان الأذن Pinna أو Auricula صفيحة غير منتظمة من غضروف مرن مغطى بجلد ملتصق به يوجه الأمواج الصوتية إلى الأذن.

تدخل الأمواج **الصملاخ السمعي الخارجي** External auditory meatus (مجرى السمع الخارجي)، وهي قناة ممتدة من السطح الجانبـي للرأس. تبطن بظهارة حرشفية مطبقة متواصلة مع نظيرتها في جلد صيوان الأذن. بجانب فتحتها جريبات شعر وغدد زهمية وغدد عرقية متحورة تدعى **الغدد الصملاخية** Ceruminous glands في الطبقة تحت المخاطية (الشكل 23-22). **الصملاخ** Cerumen مادة شمعية أو زيتية صفراء ناتجة عن إفرازات الغدد الصملاخية والزهمية، يحتوي على بروتينات مختلفة وأحماض دهنية مشبعة وخلايا كيراتينية متوسفة وله خواص وقائية مضادة للميكروبات. إن الغضروف المرن في الثلث الخارجي يدعم جدار الصملاخ السمعي الخارجي بينما يقوم عظم الصدغ بدعم الجزء الداخلي (الشكل 23-21).

عبر النهاية العميقة لمجرى السمع الخارجي تتوضع صفيحة ظهارية تدعى **غشاء الطبل** Tympanic membrane أو طبلة الأذن Eardrum. يُغطى سطحه الخارجي بطبقة رقيقة من البشرة الجلدية وسطحه الداخلي مغطى بظهارة مكعبة بسيطة متواصلة مع الظهارة المبطنة للتجويف الطبلي في الأذن الوسطى. يوجد بين الظهارتين الساترتين صفيحة رقيقة من نسيج ضام ليفي يتكون من ألياف كولاجينية ومرنة وأرومات ليفية. إن اهتزازات غشاء الطبل الناتجة عن الأمواج الصوتية تنقل الطاقة لموجة الصوت إلى الأذن الوسطى والداخلية (الشكل 23-21).



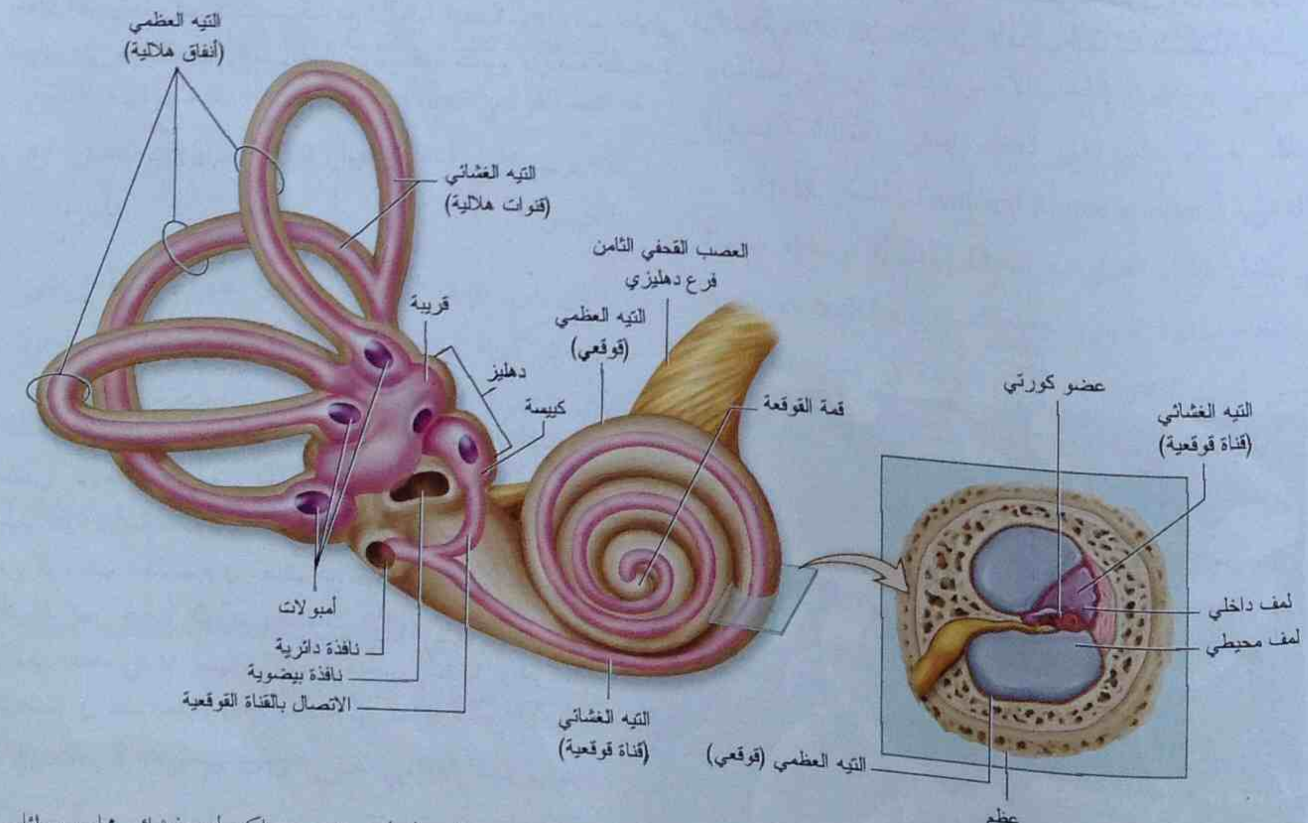
الشكل 23-20: الغدة الدمعية. تفرز الغدة الدمعية معظم مكونات طبقة الدمع المرطبة والمزلقة والمساعدة على حماية العيون. تحتوي هذه الغدد على عنبات نبيبية سنخية (A) مكونة من خلايا إفرازية مملوءة بحبيبات شاحبة اللون ومحاطة بخلايا عضلية ظهارية (M)، النسيج ضام المحيط بالعنبات يحتوي على أوعية دموية (V) من جملة وعائية مجهرية وقنوات داخل وبين فصيصية (D) تلتحم لتشكل قنوات إطراحية تفرغ في قبو الملتحمة العلوي بين الجفن العلوي والعين. تكبير 400، صبغة H&E.



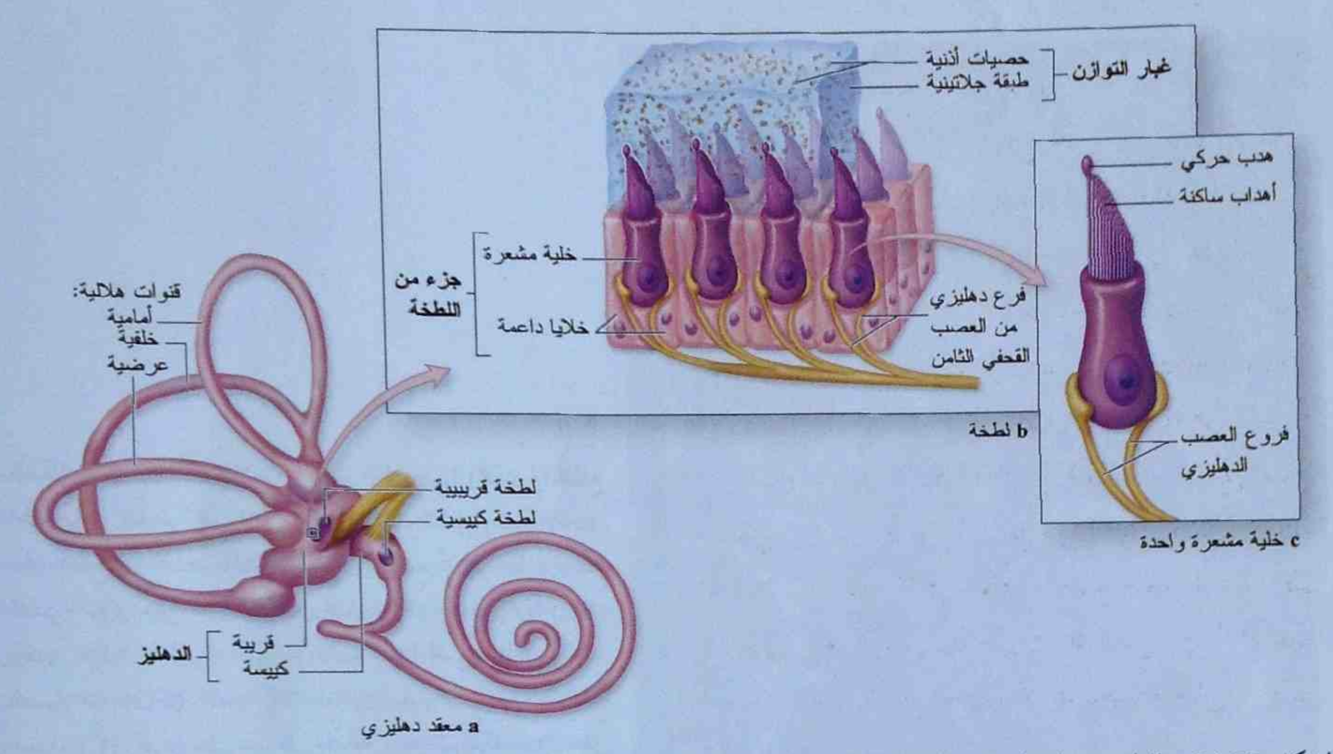
الشكل 23-21: الأقسام الرئيسة للأذن. يوضح البنى الرئيسة للمناطق الخارجية والوسطى والداخلية في الأذن اليمنى.



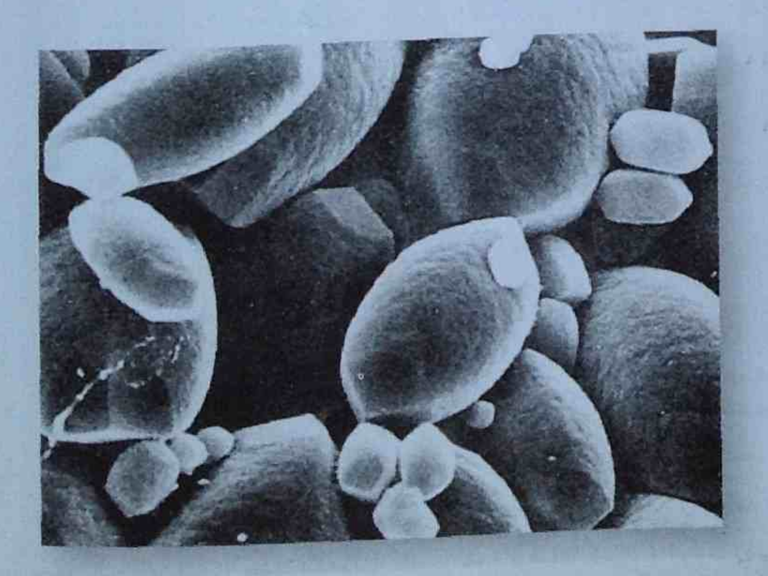
الشكل 23-22: صملاخ السمع الخارجي (مجرى السمع الخارجي). يمتد من صيوان الأذن إلى غشاء الطبل (طبل الأذن). هذا المقطع في الثلث الخارجي لمجرى السمع يظهر بطانة الجلد التـي تحتوي على جريبات شعر صغيرة (F) وغدد زهمية (SG) وغدد عرقية متحورة مفترزة (ذات إفراز قمي) تدعى الغدد الصملاخية (CG). تفرز كلا الغدتين مفرزات زيتية أو شمعية صفراء (C) تحتوي على عوامل مضادة للجراثيم تساعد في جعل مجرى السمع خالياً من الميكروبات الغريبة. تكبير 50 صبغة H&E.



الشكل 23-23: الأذن الداخلية. تتركب الأذن الداخلية من تجويف في العظم الصدغي يدعى التيه العظمي يؤمن مساكن لتيه غشائي مملوء بسائل. يشمل التيه الغشائي الأعضاء الدهليزية التـي تقوم بوظيفة الاتزان والتوازن (القريبة، الكييسات والقنوات الهلالية) والقوقعة لحاسة السمع.



الشكل 23-24: اللطخات الدهليزية وخلاياها. (a) تتوضع منطقتين حسيتين، اللطخات، في الجدر الظهارية القريبة والكييسات في المعقد الدهليزي. تمتلك كلا اللطختين بنية نسيجية متشابه وتحتوي على خلايا مستقبلةآلية تدعى الخلايا المشعرة والتـي تستخدم الجاذبية وحركة اللمف الداخلي لتحسس اتجاه وضعية الرأس والتسارع الخطي لحركة الرأس. (b) منظر تفصيلي لجدار اللطخة يبين مكوناته من خلايا مشعرة وخلايا داعمة ونهايات الفرع الدهليزي للعصب القحفي الثامن. يغطى السطح القمي للخلايا الهوائية بطبقة أو غشاء جلاتينـي حصوي ونهايات قاعدية لخلايا تحتوي على اتصالات مشبكية مع الألياف العصبية. (c) رسم تخطيطي لخلية مشعرة عامة تبين العديد من الأهداب الساكنة المستقيمة والتـي تحتوي على حزم أكتينية وهدب محرك طويل مفرد متحور ذي قمة متضخمة.



الشكل 23-25: غشاء أو غبار التوازن (حصيات الأذن). بنـى كريستالية في الجزء الخارجي للغشاءُ الغُباريُّ التَّوازنيُّ. غُبارُ التَّوازُن بنية متطاولة قليلاً قطرها 5 × 10 ميكرون مركبة من كربونات الكالسيوم في مطرق من البروتيوغليكانات وتكمن أهميتها بجعل غشاء التَّوازُن (حصيات الأذن) أثقل بكثير من اللمف الداخلي مما يسهل انحناء الأهداب الساكنة والمحركة المنغمسة في هذا الغشاء باتجاه الجاذبية أو بتحرك الرأس. تكبير 600، المجهر الالكترونـي الماسح.

الأذن الوسطى Middle Ear

تحتوي الأذن الوسطى على تجويف مملوء بالهواء يدعى **تجويف الطبل** Tympanic cavity، فراغ غير منتظم يتوضع داخل العظم الصدغي بين الغشاء الطبلي والسطح العظمي للأذن الداخلية (الشكل 23-12). يتواصل هذه التجويف أمامياً مع البلعوم عن طريق **الأنبوب السمعي** Auditory tube (أنبوب أو ستاش Eustachian tube أو الأنبوب البلعومي الطبلي Pharyngotympamic tube) وخلفياً مع تجاويف خشائية Mastoid cavities صغيرة مملوءة بالهواء للعظم الصدغي. تبطن الأذن الوسطى بظهارة مكعبة بسيطة تستند على صفيحة خاصة رقيقة تلتصق بشدة بسمحاق العظم. قرب الأنبوب السمعي تتحول الظهارة البسيطة المبطنة تدريجياً إلى ظهارة أسطوانية مطبقة كاذبة مهدبة مبطنة للأنبوب. على الرغم من أن جدران الأنبوب السمعي قابل للطي إلا أن الأنبوب يفتح في أثناء البلع مما يؤدي إلى توازن في ضغط الهواء في الأذن الوسطى مع ضغط الوسط الخارجي. يوجد في الجدار الأنسي للأذن الوسطى منطقتان مغطاة بغشاء خالٍ من العظم تدعى **النَافذَة البَيْضَوِيَّة والدائرية** Oval and Round windows (الشكل 23-21).

يتصل غشاء الطبل مع النافذة البَيْضَوِيَّة بوساطة سلسلة من عظام صغيرة تسمى العظام السمعية Auditory ossicles التـي تحول الاهتزازات الآلية المتولدة في غشاء الطبل إلى الأذن الداخلية (الشكل 23-21) تسمى العظيمات **المطرقة** Malleus **والسندان** Incus **والركاب** Stapes، وهي كلمات لاتينية تعنـي المطرقة والسندان والركاب وتعكس الشكل العام للعظم على التوالي. تلتصق المطرقة بالنسيج الضام لغشاء الطبل بينما يلتصق عظم الركاب بالنسيج الضام الموجود في غشاء النافذة البيضوية. تتمفصل العظام السمعية بمفاصل زليلية تُغطى بكاملها مع سمحاق العظم بظهارة حرشفية بسيطة. تندغم عضلتان هيكليتان صغيرتان في المطرقة والركاب مما يحد من حركة العظام وتساهم في حماية الأذن الداخلية من الأصوات العالية المزعجة.

الأذن الداخلية Internal Ear

تتوضع الأذن الداخلية بشكل كامل في العظم الصدغي حيث يوجد التيه العظمي Bony labyrinth المكون من سلسلة معقدة من فراغات متداخلة، يحتوي بداخله على مجموعة متواصلة من أنابيب وغرف مملوءة بسوائل مبطنة بظهارة تشكل التيه الغشائي Membranous labyrinth. ينشأ التيه الغشائي من حويصلة الأدم الظاهر المسماة (الكيسة السمعية Otocyst) التـي تنغمد في النسيج الضام السفلي في أثناء الأسبوع الرابع من الحياة الجنينية، وتفقد اتصالها مع سطح الأدم الظاهر وتصبح منغمسة في العظم الصدغي الأولي الذي يتشكل في المستقبل. في أثناء هذه العملية، يتغير شكل الحويصلة السمعية وتعطي الجزأين الرئيسين للتيه الغشائي:

- **التيه الدهليزي** Vestibular labyrinth: يتوسط الإحساس بالتوازن ويتكون من كيسين متصلين مع بعضهما (القريبة Utricle والكُيَيس Saccule) وثلاث أقنية هلالية تنشأ من القريبة والتيه القوقعي
- **التيه القوقعي** Cochlear labyrinth: يقوم بوظيفة السمع ويحتوي على **قناة قوقعية** cochlear duct تتصل مع الكييس.

كل من هذه البنـى تحتوي الظهارة المبطنة على مساحات كبيرة من مستقبلات آلية حسية أسطوانية تدعى **الخلايا المشعرة** Hair cells في مناطق متخصصة:

- **لطختان** Maculae القريبة والكييسة
- **ثلاثة أعراف أمبولية** Cristae ampullaris في المناطق الأمبولية الكبيرة لكل قناة هلالية
- **عضو حلزونـي لكورتـي** Spiral Organ of Corti حلزونـي طويل في القناة القوقعية

يحتوي التيه العظمي على تجويف مركزي غير منتظم يدعى **الدهليز** Vestibule يشكل مسكناً للقريبة والكُيَيس. يوجد خلف الدهليز ثلاث **قنوات عظمية هلالية** Semicircular canals تغلف الأقنية الهلالية على الجانب

الآخر من الدهليز تحتوي القوقعة على قناة قوقعية (الشكل 23-23). القوقعة بطول 23 مم وتدور (تلتف) مرتين ونصف حول لب عظمي يدعى **عماد القوقعة** Modiolus. يحتوي عماد القوقعة على أوعية دموية، ويحيط بأجسام الخلايا واستطالات الفرع السمعي من العصب القحفي الثامن في **العقدة الحلزونية أو القوقعية الكبيرة** Spiral or Cochlear ganglion.

تمتلئ جميع مناطق التيه العظمي **باللمف المحيطي** Perilymph الذي يشبه في تركيبه الشاردي السائل الدماغي الشوكي والسوائل خارج الخلوية في الأنسجة الأخرى ولكنه يحتوي القليل من البروتين. ينشأ اللمف المحيطي من الجملة الوعائية المجهرية لسمحاق العظم ويصب عن طريق القناة اللمفية المحيطية في الفراغ تحت العنكبوتـي المجاور. يعمل هذا السائل على تعليق ودعم التيه الغشائي المغلق ليحميه من الجدار الصلب للتيه العظمي. يمتلئ التيه الغشائي **باللمف الداخلي** Endolymph الذي يحتوي على كمية قليلة من البروتين ويتصف بغناه بالبوتاسيوم (150 mm) وفقره بالصوديوم (16 mm) وشبيه بالسوائل خارج الخلوية. ينشأ اللمف الداخلي بشكل أساسي من الشعيرات الدموية في الطبقة الوعائية في جدار القناة القوقعية ويرتشح من الدهليز ليصب في الجيوب الوريدية للأم الجافية عن طريق القناة اللمفية الداخلية.

الكييس والقريبة Saccule and Utricle

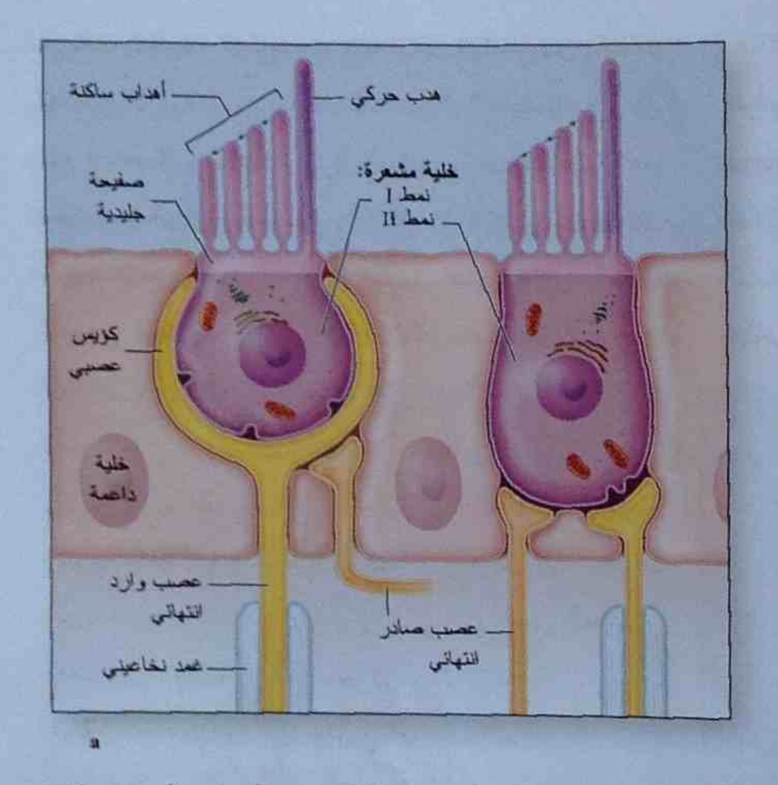
تتكون من غمد رقيق جداً من نسيج ضام مبطن بظهارة حرشفية بسيطة. يرتبط التيه الغشائي مع سمحاق التيه العظمي بجدائل من نسيج ضام يحتوي على جملة وعائية مجهرية دموية تغذي أنسجة التيه الغشائي. إن اللطختين الموجودتين في جدار الكييس والقريبة تمثلان مناطق صغيرة من خلايا ظهارية عصبية أسطوانية تعصب بفروع من العصب الدهليزي (الشكل 23-24). تتوضع لطخة الكييس في مستوى عمودي على لطخة القريبة وكلاهما يملك نفس البنية النسيجية. تتكون كل منها من سماكة في الجدار فيها عدة آلاف من الخلايا المشعرة آلية التحسس وخلايا أسطوانية داعمة ذات نوى قاعدية ونهايات عصبية.

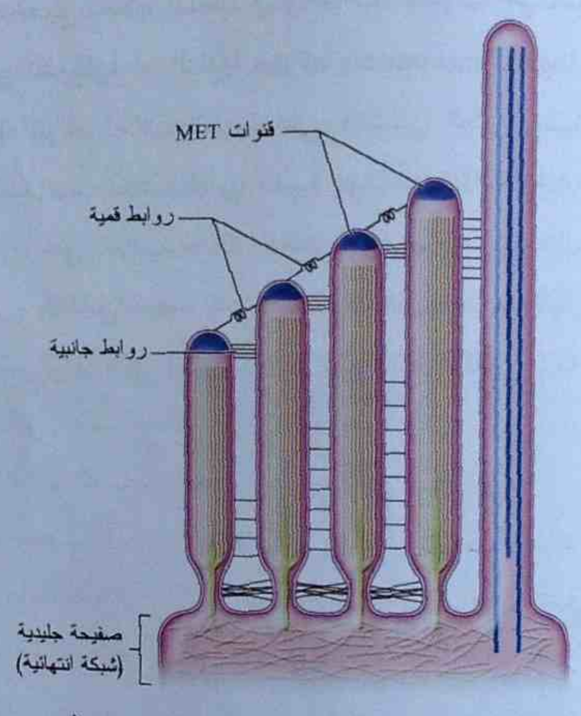
تحتوي النهايات القمية للخلايا المشعرة على **هدب متحرك** Kinocilium مفرد له جسم قاعدي وخيط محوري متحور مكون من أزواج من النبيبات الدقيقة. كما توجد حزمة من **أهداب ساكنة** (مجسمة) Sterocilia طويلة صلبة غير متفرعة يبلغ عددها 60-100. تنشأ الأهداب الساكنة من منطقة قمية غنية بالأكتين تدعى صفيحة الجُليدية تعمل على إعادة هذه البنـى البارزة الصلبة إلى الوضع الطبيعي المستقيم بعد الانحناء. تنتظم الأهداب في صفوف متزايدة الطول، يبلغ أطولها 100 ميكرون وتتوضع متاخمة للهدب المتحرك (الشكل 23-24). تنغمس قمم الأهداب الساكنة والهدب المتحرك في طبقة جلاتينية سميكة من البروتيوغليكانات تدعى غشاءُ الحُصَيَّات السَّمْعِيَّة Otolthic memebrane. تمتلئ الطبقة الخارجية من هذا الغشاء ببنـى متكلسة تدعى **غُبارُ التَّوازُن أو غبار الأذن** Otoconia or otoliths (الشكل 23-25).

تمتلك الخلايا المشعرة في نهاياتها القاعدية على مشابك مع النهايات العصبية الواردة الى الدماغ (الشكل 23-26). تحتوي بعض **الخلايا المشعرة نمط I** على نهايات قاعدية دائرية تحاط بكؤيس وارد انتهائي. النهايات القاعدية لأغلب **الخلايا المشعرة نمط II** أسطوانية الشكل وذات نهايات بصلية من الأعصاب الواردة. يحتوي كلا النوعين من الخلايا المشعرة أو أليافها الصادرة على اتصالات مشبكية مع الألياف الورادة من الدماغ تعمل على تغيير حساسية المستقبلات الآلية (الشكل 23-26). تحاط كل خلية مشعرة بخلايا داعمة لها العديد من الوظائف إضافة إلى تأمين الدعم الفيزيائي للمستقبلات الآلية.

الأقنية الهلالية (نصف الدائرية) Semicircular Ducts

هي أجزاء من التيه الغشائي لها نفس الشكل العام للأجزاء المماثلة في التيه العظمي. تمتد كل قناة هلالية من جدار القريبة وتتوضع في ثلاثة مستويات فراغية مختلفة بزوايا عمودية على بعضها بعضاً (الشكل 23-23).





الشكل 23-26: الخلايا المشعرة والحزم الشعرية: (a) رسم توضيحي يبين نوعين من الخلايا المشعرة في اللطخات والأعراف الأمبولية. تكون النهايات القاعدية للخلايا المشعرة نمط I دائرية ومغلفة بكؤيس عصبي من ليف عصبي وارد بينما تبدو في الخلايا المشعرة نمط II أسطوانية الشكل وترتبط باتصالات مشبكية منتفخة من أليافها العصبية الواردة. يترافق كلا النوعين من الخلايا مع ألياف عصبية صادرة.
(b) رسم تخطيطي تفصيلي لحزمة شعرية من الأهداب الساكنة يبين توضع الأهداب الساكنة في صفوف متزايدة الارتفاع أطولها بالقرب من الهدب المحرك على جانب واحد من النهاية القمية للخلية المشعرة. بالمجهر الالكتروني النافذ تظهر في نهاية كل هدب ساكن منطقة كثيفة تحتوي على قنوات شاردية وبروتينات تساهم في التوصيل الكهربائي الآلي الذي يحول النشاط الآلي للأهداب الساكنة إلى نشاط كهربائي في الخلية المشعرة. تتصل الأهداب الساكنة مع بعضها بروابط متعددة جانبية مكونة من بروتينات. أكثر هذه الروابط دراسة هي الروابط القمية التي تربط قمم الأهداب الساكنة وتحتوي على أنماط طويلة جداً من بروتينات الكادهيرين. تؤدي التغيرات في توتر الروابط القمية الناجمة عن انحناء حزم الشعر إلى فتح أو إغلاق القنوات الشاردية المجاورة وبالتالي حدوث تغير في نشاط المشابك الواردة من الخلايا المشعرة.

تحتوي نهاية **الأمبولة** Ampulla المتضخمة في كل قناة هلالية على منطقة متطاولة تشبه الهضبة من مستقبلات آلية تدعى **عرف أمبولي** Crista ampullaris (الشكل 23-27). إن هضبة العرف عمودية على المحور الطولي للقناة. تشبه الأعراف الأمبولية نسيجياً بنية اللطخات، بما فيها الخلايا المشعرة والداعمة والنهايات العصبية. كما إن طبقة البروتيوغليكان المسماة **القبيبة** Cupula الملتصقة بالحزم الحسية للخلايا المشعرة سميكة ولا تحتوي على غبار التوازن. تمتد القبيبة بشكل كامل عبر الأمبولة ملامسة الجدار المقابل غير الحسي (الشكل 23-27).

الوظائف الدهليزية للأذن Vestibular Functions of the Ear

تُستخدم المعلومات الحسية من التيه الدهليزي بشكل أساسي في آليات انعكاسية للمحافظة على وضعية مستقيمة وتوازن للجسم والسماح للعين بالبقاء ثابتة على نفس النقطة على الرغم من تغيرات في وضعية الرأس. تسبب حركات الرأس تحرك اللمف الداخلي والذي بدوره يسبب تحرك غشاء التوازن في كل من اللطخة والقبيبة فوق كل عرف أمبولي. تنحني الحزم الحسية للخلية المشعرة المنغمسة في طبقات البروتيوغليكان مع تحرك البروتيوغليكان مما يؤدي إلى تغير كمون الراحة لهذه الخلايا وتغير معدل تحرر الناقل العصبي إلى الأعصاب الواردة. عندما تنحرف الحزمة المشعرة باتجاه الهدب المتحرك تنسحب سلاسل صغيرة جداً من بروتين متصلة مع الأهداب الساكنة تدعى **روابط قمية** Tip links وتتفتح قنوات الشوارد للسماح

بجريان شوارد البوتاسيوم (الشاردة الرئيسة في اللمف الداخلي). يؤدي زوال الاستقطاب في الخلية المشعرة إلى فتح قنوات شوارد الكالسيوم بالقرب من قاعدة الخلية وهذا يحفز تحرر الناقل العصبي (الشكل 23-28). عندما يتوقف تحرك الرأس تعود حزم الأهداب الساكنة الى وضعها الطبيعي المستقيم وتعود الخلايا المشعرة بسرعة إلى وضعها المستقطب ويعود كمون الراحة. تؤدي حركات الرأس المسببة لانحناء الأهداب الساكنة بعيداً عن الهدب المتحرك إلى بطئ الروابط القمية مما يسبب انغلاق القنوات الشاردية وفرط استقطاب الخلية ويؤدي هذا بدوره إلى انغلاق قنوات الكالسيوم في قاعدة الخلية وانخفاض تحرر الناقل العصبي (الشكل 23-28).

الشكل 23-27: أمبولات وأعراف الأقنية الهلالية (نصف الدائرية). في المقطع التخطيطي الظاهر هنا تحتوي كل قناة هلالية على نهاية منتفخة تدعى الأمبولة. ينشأ جدار كل أمبولة كهضبة تدعى العرف الأمبولي. تشبه الخلايا المشعرة في ظهارة العرف الأمبولي نموذجي الخلايا المشعرة في اللطخات وتبرز منها حزم شعرية تشبه شكل القبة في طبقة علوية من البروتيوغليكانات تدعى القبيبة. ترتبط القبيبة بالجدار المعاكس للعرف وتتحرك بحركة اللمف الداخلي في القناة الهلالية.

تتحسس الخلايا المشعرة في الأعراف الأمبولية **حركات الرأس الدورانية أو الزاوية** Angular movements of the head. تتوجه الخلايا المشعرة على جانبي الرأس بقطبية معاكسة عند التفاف الرأس مسببةً زوال استقطاب الخلايا المشعرة على جانب واحد وحدوث فرط على الجانب الآخر. تستقبل عصبونات النواة الدهليزية في الجهاز العصبي المركزي إشارات من مجموعات الأقنية الهلالية على كل جانب بشكل تلقائي ويُترجم دوران الرأس بناءً على المعدل النسبي لتحرر الناقل على جانبي الرأس.

تستجيب الخلايا المشعرة في اللطخات والكُييسات والقُريبات **للتسارع الخطي** Linear acceleration **والجاذبية** Gravity **وميلان الرأس** Tilt of the head. نظراً لكون غبار التوازن أثقل من اللمف الداخلي تنحرف حزم الأهداب الساكنة بالجاذبية في حالة عدم تحرك الرأس وعند ميلان الرأس بالنسبة للجاذبية وتحرك الإنسان بخط مستقيم تسبب العطالة إطالة غشاء التوازن.

تنتقل الدفعات العصبية من جميع مناطق التيه الدهليزي على طول العصب القحفي الثامن إلى النوى الدهليزية في الجهاز العصبي المركزي حيث يتم ترجمتها مع الدفعات من المستقبلات الآلية للجهاز العضلي الهيكلي لتأمين قاعدة للشعور بالحركة والتكيف في الفراغ والاتزان والتوازن.

التطبيق الطبي

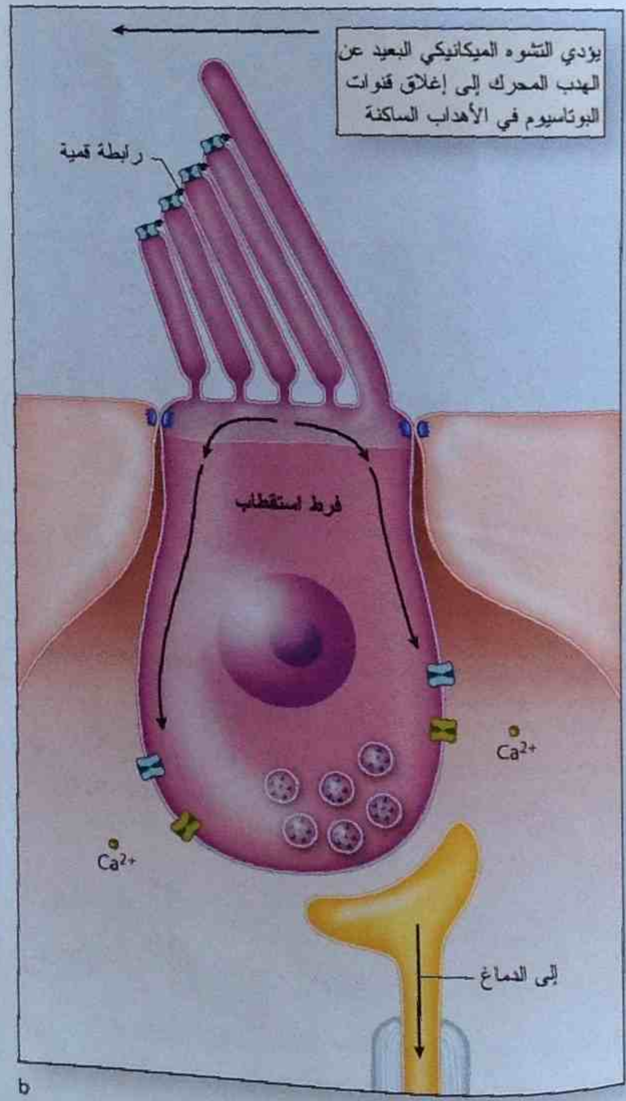
*ينتج عن حدوث اضطراب في الجهاز الدهليزي **دُوار أو دوخة** Vertigo، أي إحساس الجسم بدوار وانعدام التوازن dizziness. يحدث ذلك بسبب العدوى والأدوية والأورام القريبة من العصب الدهليزي. قد يسبب دوران الجسم دُواراً نتيجة فرط تنبيه الأعراف الأمبولية في الأقنية الهلالية. عادة ما يؤدي فرط تنبيه لطخات القُريبة الناجم عن تغيرات متعاقبة في التسارع الخطي وتغيرات اتجاهية إلى **داء الحركة (داءُ السَّفر)** Motion sickness (دوار البحر Seasickness).*

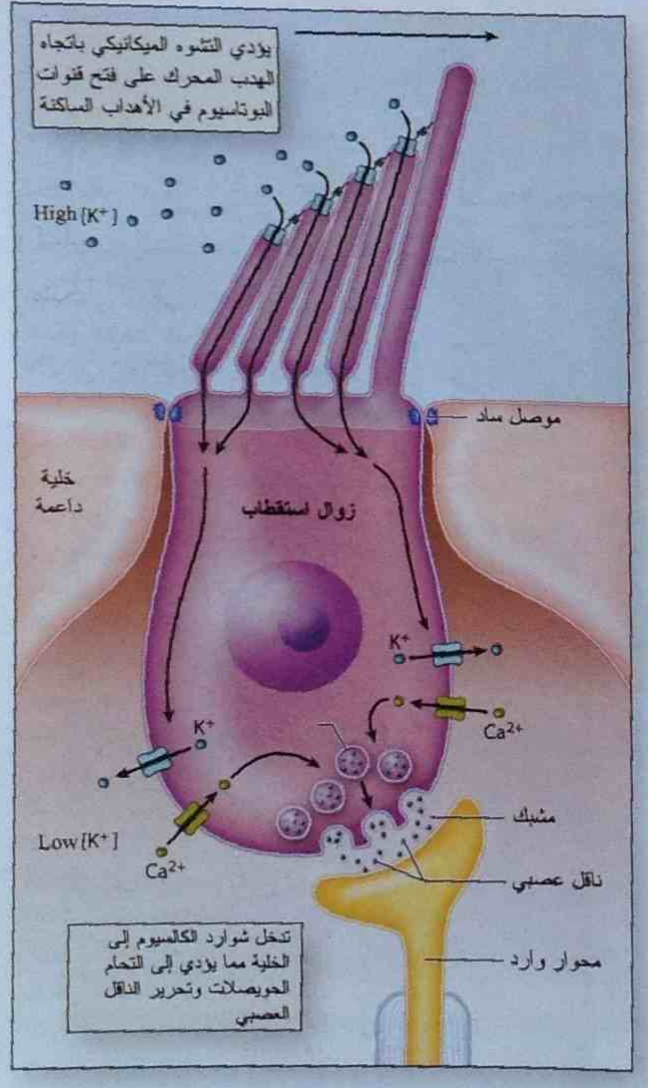
القناة القوقعية والوظائف السمعية

Cochlear Duct and Auditory Functions

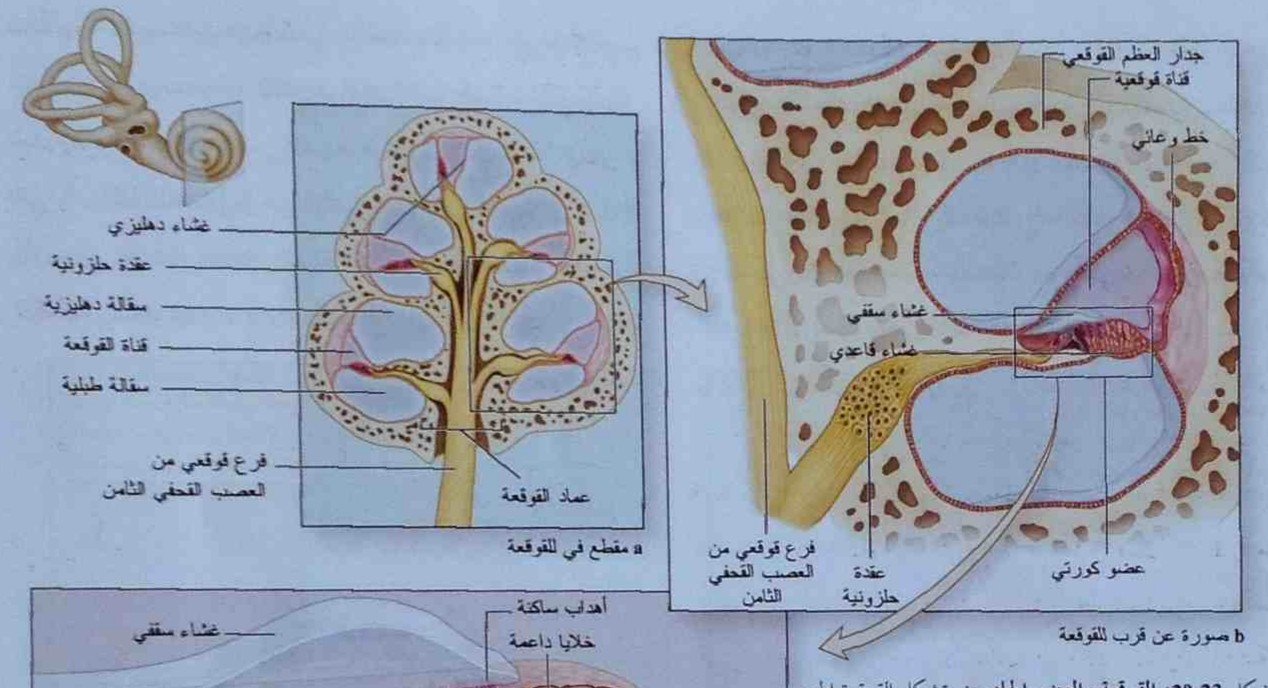
القناة القوقعية هي جزء من التيه الغشائي متصل

بالكييسة كمستقبل متخصص بالصوت، يبلغ طولها 35 مم تلتف مرتين ونصف وتحاط بفراغات لمفية محيطية متخصصة. تبدو القوقعة في الشرائح النسيجية محتوية على ثلاثة فراغات هي **السقالة الدهليزية** من الأعلى Scala vestibuli و**السقالة الوسطى** Scala media (القناة القوقعية) في الوسط و**السقالة الطبلية** Scala tympani (الشكل 23-29). تحتوي القناة القوقعية على اللمف الداخلي وتنتهي في قمة القوقعة بينما تحتوي السقالة الدهليزية والطبلية على اللمف المحيطي وفي الحقيقة هو أنبوب طويل يبدأ في **النافذة البيضوية** Oval window وينتهي في **النافذة الدائرية** Round window (الشكل 23-23)، فهما يتصلان مع بعضهما في قمة القوقعة من خلال ثقب يدعى **ثقب القوقعة** Helicotrema.





الشكل 23-28: الانتقال الآلي في الخلايا المشعرة. تعد الخلايا المشعرة والداعمة جزءاً من الظهارة المرتبطة بارتباطات سادة. تتعرض النهايات القمية للخلايا المشعرة إلى اللمف الداخلي الذي يحوي تراكيز عالية من البوتاسيوم واللمف المحيطي بتراكيز منخفضة من البوتاسيوم ويغسل السطوح الجانبية القاعدية للخلايا. في مرحلة الراحة تكون الخلايا المشعرة مستقطبة وبداخلها كمية قليلة من البوتاسيوم وتراكيز منخفضة من الناقل العصبي تتحرر من الألياف العصبية الواردة إلى النهايات القاعدية للخلايا. **(a)** كما هو ظاهر هنا تنتج حركات الرأس التي تسبب انحراف حزم الأهداب الساكنة باتجاه الهدب المتحرك توتر في الروابط القمية والتي تتحول إلى نشاط كهربائي من خلال انفتاح القنوات الشاردية المجاورة، يعمل البوتاسيوم على إزالة استقطاب الخلية من خلال فتح قنوات الكالسيوم في النهاية القاعدية التي تحفز تحرير الناقل العصبي. عندما تتوقف حركة الرأس يعود استقطاب الخلية بسرعة. **(b)** تُنتج الحركات في الاتجاه المعاكس بعيداً عن الهدب المحرك انعدام توتر الروابط القمية مما يؤدي انغلاق شوارد البوتاسيوم بشكل كامل وبالتالي يحدث فرط استقطاب وينخفض تحرير الناقل العصبي. بأعداد مختلفة من ألياف عصبية واردة والصادرة تستجيب الخلايا المشعرة المختلفة إلى حركات اللمف الداخلي بشكل مختلف نظراً لتوضعاتها في اللطخات والأعراف الأمبولية. تُعالج المعلومات الحسية الناتجة عن الخلايا المشعرة في المناطق الدهليزية للدماغ لاستخدامها في المحافظة على التوازن.



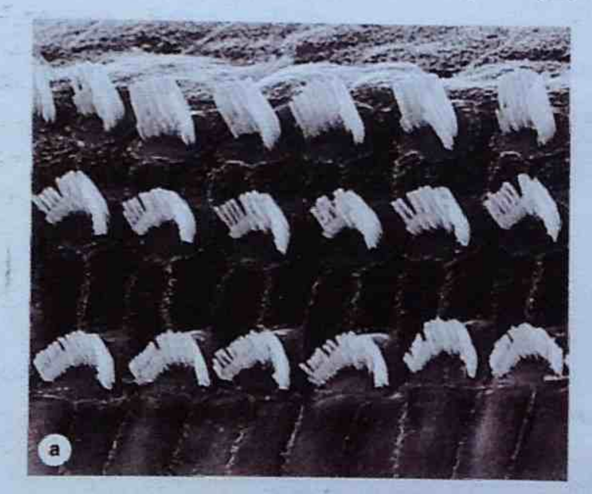
الشكل **23-29: القوقعة والعضو الحلزوني**. تشكل القوقعة الجزء السمعي من الأذن الداخلية ولها شكل يشبه شكل الحلزون بجزأيها العظمي والتيه الغشائي **(a)** مقطع في كامل القوقعة يبين القناة القوقعية مقطعة في أماكن متعددة. **(b)** هذا المخطط يظهر رسماً تخطيطياً يبين منظراً تفصيلياً في لفة من لفات قناة القوقعة والمسافات المجاورة المملوءة باللمف المحيطي التي تتمثل بالسقالة الطبلية والدهليزية. يُفرز اللمف الداخلي من الخط الوعائي وهو منطقة غنية بالشعيرات الدموية لسمحاق العظم المرافق للبطانة الظهارية في الجدار. **(c)** رسم تخطيطي للعضو الحلزوني بتفاصيل أكثر. **(d)** صورة مجهرية تبين صفات مهمة تشمل: الغشاء القاعدي (BM) الذي يستند عليه العضو الحلزوني والغشاء السقفي (TM) الذي يمتد من خلايا الحافة الحلزونية (SL) ويلامس الأهداب الساكنة للخلايا المشعرة الداخلية (IHC) والخلايا المشعرة الداخلية (OHC). توجد أيضاً عدة أنواع من الخلايا الداعمة منها الخلايا السلامية الداخلية (IP) والخارجية (OP) التي ترتبط بشكل وثيق مع الخلايا المشعرة وتساهم في جعل الظهارة محكمة السد لفصل اللمف الداخلي عن اللمف المحيطي في السقالة الطبلية. تشكل الخلايا العمادية الأخرى صفات بنيوية مختلفة في عضو كورتي وتلعب دوراً هاماً في تحويل الاهتزازات إلى منبه دقيق للخلايا المشعرة. تشمل هذه الخلايا: الخلايا العمادية الداخلية (IPC) والخارجية (OPC) التي تحيط بفراغ يدعى النفق الداخلي (IT) بينما تجاور خلايا داعمة أخرى النفق الخارجي (OT). تشكل الألياف العصبية الواردة من الخلايا المشعرة العصب القوقعي (CN) وهو فرع من العصب القحفي الثامن. تكبير 75، صبغة H&E.

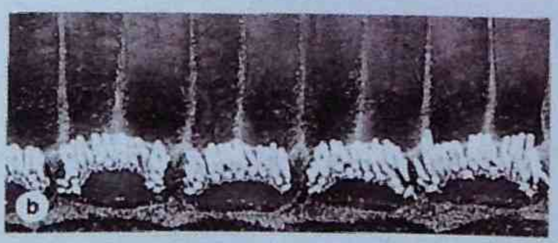
على كامل طولها تنفصل القناة القوقعية عن السقالة الدهليزية **بالغشاء الدهليزي** Vestibular membrane (الشكل 23-30). يتألف الغشاء الدهليزي الرقيق جداً من غشاء قاعدي وظهارة حرشفية بسيطة على كلا الجانبين تقابل إحداها السقالة الدهليزية والأخرى جزء من بطانة القناة القوقعية. تحتوي خلايا كلا الطبقتين على ارتباطات سادة كثيفة تساعد في الحفاظ على تدرج شاردي عالي عبر الغشاء بين اللمف الداخلي والمحيطي.

الشكل 23-30: القناة القوقعية والعقد الحلزونية. يتوضع العضو الحلزونـــي (SO) على الجدار القاعدي لقناة القوقعية (CD). تمتلئ القناة باللمف الداخلي الذي ينتجه الخط الوعائي (STV) وهو ارتباط بين الخلايا الظهارية الأسطوانية يتضمن العديد من الطيات القاعدية والشعيرات الدموية في سمحاق العظم (B). يوجد في جانب واحد من القناة القوقعية السقالة الدهليزية (SV) والسقالة الطبلية (ST) الممتلئة باللمف المحيطي وتستمر في قمة القوقعة. ترسل أجسام الخلايا العصبية ثنائية القطب في العقدة الحلزونية (SG) تغصنات إلى الخلايا المشعرة للعضو الحلزونـــي وترسل محاوير باتجاه النواة القوقعية في الجهاز العصبـــي المركزي. تكبير 25، صبغة H&E

يوجد على الجدار الجانبـــي للقناة القوقعية **الخط الوعائي** Stria vascularis (الشكل 23-30)، وهو ظهارة مميزة مسؤولة عن إنتاج اللمف الداخلي والمحافظة عليه في كامل التيه الغشائي. يُغلف الخط الوعائي شبكة من الشعيرات ويتكون من خلايا لها العديد من الطيات العميقة في أغشيتها الخلوية القاعدية حيث تتوضع فيها العديد من المتقدرات. تتحرر شوارد البوتاسيوم والسائل الذي تم ضخه من الشعيرات الدموية عن طريق هذه الخلايا الظهارية إلى القناة القوقعية كلمف داخلي.

في الجدار الذي يفصل القناة القوقعية عن السقالة الطبلية توجد بنية معقدة تدعى **عضو كورتـــي** Organ of corti أو **العضو الحلزونـــي** Spiral organ الذي يحتوي على مستقبلات صوتية خاصة على شكل خلايا مشعرة تستجيب لترددات الصوت المختلفة. يستند عضو كورتـــي الحلزونـــي على صفيحة قاعدية سميكة تدعى الغشاء القاعدي Basilar memebrane يوجد نوعان رئيسان من الخلايا المشعرة (الشكل 23-29): **خلايا مشعرة خارجية** Outer hair cells توجد على شكل ثلاثة صفوف بالقرب من النافذة البيضوية وتزداد إلى خمسة صفوف بالقرب من قمة القوقعة ويوجد صف واحد من **خلايا مشعرة داخلية** Inner hair cells. تحتوي الخلايا على صف خطي من الأهداب الساكنة بينما تحتوي كل خلية مشعرة خارجية على صف مقوس من الأهداب الساكنة الطويلة (الشكل 23-31). لا يوجد هدب حركي في الخلايا المشعرة القوقعية مما يسمح بتناسق الخلايا المشعرة التـــي تلعب دوراً في التحويل الحسي.



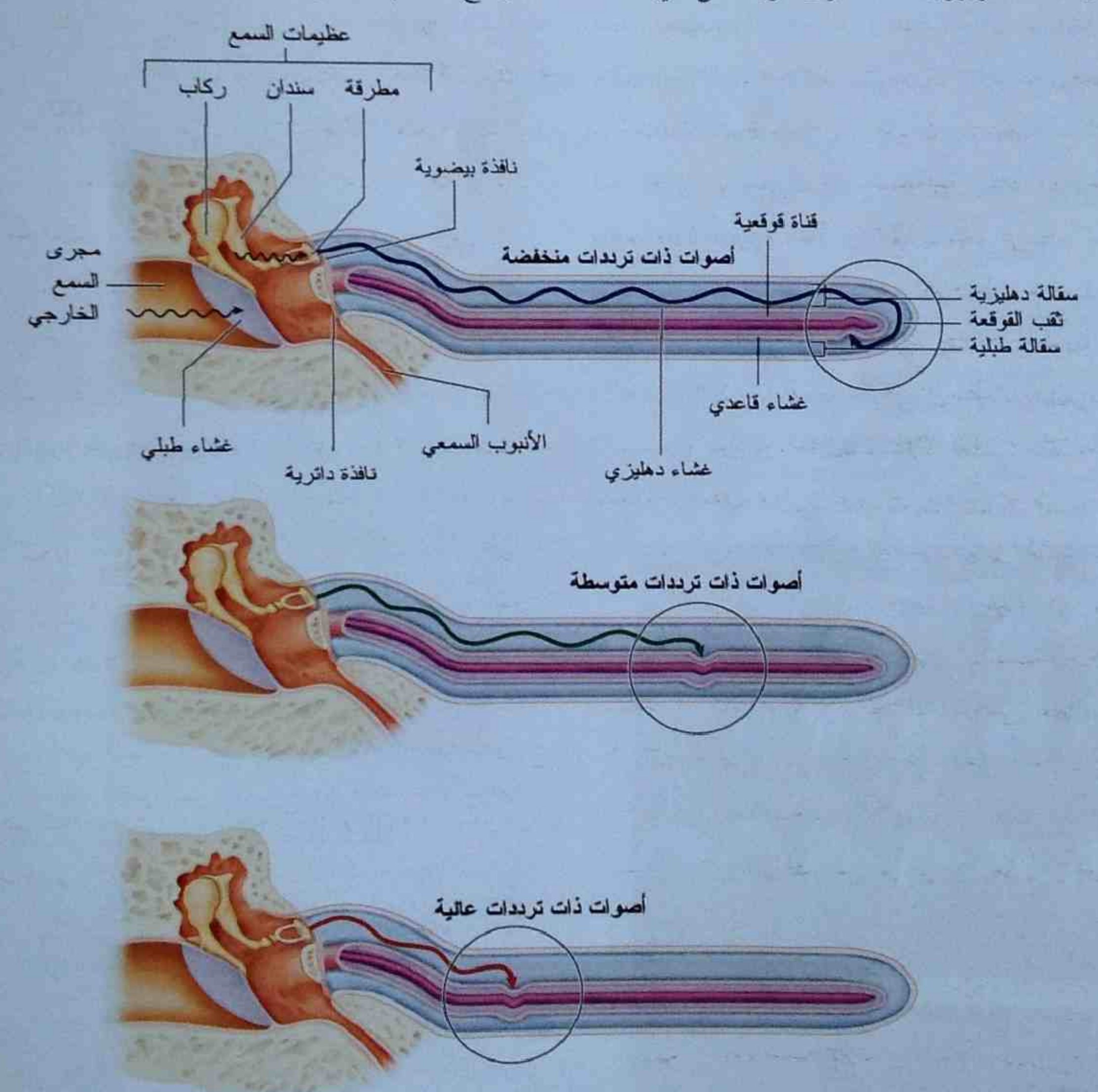


الشكل 23-31: الأهداب الساكنة للخلايا المشعرة في القوقعة. صورة بالمجهر الالكترونـــي الماسح بعد إزالة الغشاء السقفي تبين ثلاثة صفوف من الخلايا المشعرة الخارجية (a) وصف وحيد للخلايا المشعرة الداخلية (b) في وسط لفة القوقعة.تكبير 2700.

تنغمس قمم الأهداب الساكنة للخلايا المشعرة الخارجية

الأطول في **الغشاء السقفي** Tectorial membrane الذي هو طبقة غير خلوية تمتد فوق عضو كورتـــي من عماد القوقعة (الشكل 23-29 و23-30). يتألف هذا الغشاء من حزم من الألياف الكولاجنية (نمط II وV وIX وXI) مرافقة للبروتيوغليكانات وبروتينات أخرى ويتشكل في أثناء المرحلة الجنينية من مفرزات الخلايا القادمة من منطقة متاخمة تدعى **الحافة الحلزونية** Spiral limbus.

تحتوي كل الخلايا المشعرة الداخلية والخارجية على نهايات عصبية صادرة وواردة وتكون الداخلية شديدة التعصيب. تتوضع أجسام العصبونات ثنائية القطب الواردة لعضو كورتي



الشكل 23-32: أمواج وحركات الصوت في الأذن. تجري الأمواج الصوتية من خلال قمع إلى الغشاء الطبلي عن طريق الأذن الخارجية وتنتقل عبر الأذن الوسطى بوساطة تحركات عظيمات السمع. ينتج عن حركات عظم الركاب موجات ضغطية في اللمف المحيطي على الجانب الآخر من النافذة البيضوية. تم جعل الشكل الحلزونـــي للقوقعة مستقيماً في هذه الرسوم التخطيطية لإظهار كيفية تأثير موجات الضغط على عضو كورتـــي. ينتج عن موجات الضغط تحرك عضو كورتـــي الذي يسبب إزالة استقطاب أو فرط استقطاب الخلايا المشعرة ذات المستقبلات الآلية وتحرير النواقل العصبية في الألياف الواردة للعصب القوقعي مما ينتج عن ذلك إشارات متقطعة في الجهاز العصبـــي المركزي كأصوات. تنتقل أمواج الضغط التـــي تعبر القناة القوقعية إلى السقالة الطبلية وتتبدد في النافذة الدائرية. تتحسس الخلايا المشعرة الأمواج الصوتية ذات الترددات المختلفة في أماكن خاصة على طول عضو كورتي. تنتج الأصوات ذات الترددات المنخفضة أمواج ضغطية تعمل على تحريك عضو كورتـــي بالقرب من نهاية القوقعة قرب الممر الحلزوني. تحدث الأمواج الصوتية ذات الترددات العالية تأثيراً في عضو كورتـــي بالقرب من النافذة البيضوية. تودي الأمواج الصوتية ذات الترددات المتوسطة تغيير موضع عضو كورتـــي بين النهايتين.

في اللب العظمي لعماد القوقعة وتشكل **العقدة الحلزونية** Spiral ganglion (الشكل 23-29 و23-30).

يوجد نوعان أساسان من خلايا داعمة أسطوانية مشاركة للخلايا المشعرة في عضو كورتـــي (الشكل 23-29): **خلايا عمادية** Pillar cells، صلبة لوجود حزم الكيراتين وتكون محددة بفراغ مثلثي الشكل يشبه القمع بين الخلايا المشعرة الداخلية والخارجية. **وخلايا سلامية** Phalangeal تحيط بشكل وثيق بالخلايا المشعرة الداخلية والخارجية وتدعمها مباشرة كونها تغلف الخلية المشعرة الداخلية والنهايات القاعدية للخلايا المشعرة الخارجية.

تتحسس الأهداب الساكنة في الخلايا المشعرة القوقعية حركات عضو كورتي. تقوم القريبة بجمع موجات الصوت من الأذن الخارجية مسببةً اهتزاز الغشاء الطبلي والذي يسبب بدوره تحرك الكييسات في الأذن الوسطى (الشكل 23-32). يسمح كبر حجم الغشاء الطبلي مقارنة مع غشاء النافذة البيضوية وكذلك الخواص الآلية لسلسلة عظيمات السمع المتصلة مع هذين الغشائين بانتقال أعظمي للطاقة بين الهواء واللمف الخارجي من موجات الصوت إلى اهتزازات في الأنسجة والغرف المملوءة بالسوائل.

موجات الضغط في اللمف الخارجي تبدأ من النافذة البيضوية وتتحرك على طول السقالة الدهليزية. تسبب كل موجة ضغط تحرك مؤقت للأغشية الدهليزية و/أو القاعدية واللمف الداخلي المحيط بعضو كورتي. يختلف عرض وصلابة والخواص الفيزيائية للغشاء القاعدي الذي يدعم عضو كورتـــي على كامل طوله. يسبب هذا في منطقة الانزياح الأعظمي ضمن عضو كورتـــي المهتز اختلافاً تبعاً لتردد موجات الصوت أي عدد الموجات التـــي تجتاز نقطة ما في وحدة زمن تقاس بالهريتز (وحدة التردد). تسبب الأصوات ذات الترددات العالية تحرك أعظمي لعضو كورتـــي القريب جداً من النافذة البيضوية بينما تنتج الأصوات ذات الترددات المنخفضة موجات ضغط تتحرك بعيداً على طول السقالة الدهليزية وتسبب انزياح عضو كورتي في نقطة بعيدة من النافذة البيضوية (الشكل 23-32). تسبب الأصوات ذات الترددات المنخفضة جداً التـــي يمكن التقاطها تحرك الغشاء القاعدي في القمة أو في ثقب القوقعة. بعد العبور من خلال القناة القوقعية وعضو كورتـــي في العديد من النقاط تنتقل موجات الضغط إلى السقالة الطبلية وتخرج من النافذة الدائرية (الشكل 23-32).

المستقبلات الحقيقية لحاسة السمع توجد في الخلايا المشعرة الداخلية الأغزر تعصيباً في قوقعة عضو كورتي. الخلايا المشعرة الخارجية ونهايات أهدابها الساكنة المنغمسة في الغشاء السقفي يزول استقطابها عندما تنحرف محولات الطاقة الآلية في عملية مشابهة لتلك التـــي تحدث في الخلايا المشعرة الدهليزية التـــي تم شرحها آنفاً. يؤدي زوال الاستقطاب في الخلايا المشعرة الخارجية بشكل سريع إلى قصر الخلايا الاسطوانية نتيجة توسط بروتين داخلي عابر للغشاء يدعى **بريستين** Prestin يكثر في الأغشية الجانبية للخلية. يتغير شكل البريستين ويتأثر الهيكل الخلوي عند التعرض لجهد كهربائي فينخفض طول الخلايا بسرعة عند زوال استقطاب الغشاء وتصبح طويلة في حالة فرط الاستقطاب. تسبب الحركات شبه المكبسية للخلايا المشعرة الخارجية اهتزازات في الغشاء السقفي مقابل الأهداب الساكنة للخلايا المشعرة الداخلية المجاورة (الشكل 23-29) مما يؤدي إلى تضخيم الإشارات في هذه الخلايا ومن ثم تنتقل إلى الجهاز العصبـــي المركزي لتحليلها كأصوات.

التطبيق الطبي

*ينجم الصمم عن العديد من العوامل والتـــي تصنف عادة إلى صنفين: (1) **فقدُ السَّمعِ التوصيليّ (صمم توصيلي)** Conductive hearing loss يشمل العديد من الاضطرابات في الأذن المتوسطة التي تسبب نقص توصيل الاهتزازات بسلسلة عظيمات السمع من الغشاء الطبلي إلى النافذة البيضوية. من الأمثلة الشائعة تَصلُّبُ الأُذُن otosclerosis، حيث تتطور آفات تشبه الندبة في التيه العظمي قرب عظم الركاب الذي يثبط الحركة في النافذة البيضوية. إن التهاب الأذن الوسطى Otitis media شائع الحدوث في الأطفال، نتيجة عدوى متقدمة في الجهاز التنفسي العلوي وانخفاض في توصيل الصوت نتيجة تراكم السوائل في التجويف. (2) **صمم حسي عصبي** sensorineural*

deafness: قد يكون خلقياً أو مكتسباً نتيجة خلل في أي بنية أو خلية من القوقعة إلى مراكز السمع في الدماغ ولكن يشمل بشكل عام فقدان الخلايا المشعرة أو تنكس عصبي.

يمكن مساعدة بعض مرضى فقدان السمع بوساطة **طعوم القوقعة** *Cochlear implants* وتشمل زرع أداة صغيرة يتم وضعها خلف الأذن تحتوي على ميكروفون ومحول صوت وناقل يرسل دفعات كهربائية الى مستقبل مزورع تحت الجلد لهذه المنطقة. يتصل المستقبل بسلك صغير له عدة مسارات كهربائية. يتم إدخال السلك في الأذن الداخلية ويوصل بخيط في السقالة الطبلية على طول الجدار الذي يحتوي على فروع من العصب القوقعي. تحفز الإشارات الإلكترونية التي ينتجها جهاز الإرسال استجابة للأصوات ذات الترددات المنتقاة التي تحفز العصب القوقعي مباشرة ومن ثم تُرسل إلى الدماغ حيث يتم ترجمتها كأصوات. لا تستعيد طعوم القوقعة السمع الطبيعي ولكن توفر للشخص الذي يعاني من الصم مجالاً من الأصوات المَسْموعةِ والقدرة على المشاركة في الحديث.

الملحق: الملونات المستخدمة في المجهر الضوئي

Light Microscopy Stains

الهيماتوكسلين وآيوزين Hematoxylin and Eosin (H&E)

الهيماتوكسلين: يلون المناطق الخلوية الغنية بالجزيئات الكبيرة المحبة للملونات القاعدية (الأسية) (DNA وRNA) باللون الأرجوانـــي المزرق أو الأزرق المسود وهو من أكثر الصبغات استخداماً لإظهار نوى الخلايا والهيولى الغنية بالشبكة الهيولية الداخلية الخشنة كما يستخدم الهيماتوكسلين للتباين كصبغة مباينة؛ أما الأيوزين الذي هو ملون حامضي فإنه يرتبط بالجزيئات الكبيرة القاعدية كالكولاجين ومعظم البروتينات الهيولية وخاصة بروتينات المتقدرات ويلون الآيوزين المناطق الغنية بهذه البنى باللون الوردي الأحمر ولذا تبدو البنى في المقاطع النسيجية ملونة باللون الوردي والأرجوانـــي عندما تلون بالـــ H&E.

الباراروزانيلين - أزرق التولودين
Pararosaniline-Toluidine Blue (PT)

هي صبغة مركبة تعمل على تلوين أجزاء الكروماتين الداكنة باللون الأرجوانـــي والهيولى والكولاجين باللون البنفسجي الباهت، تخترق هذه الصبغة المقاطع النسيجية البلاستيكية بشكل أسهل من صبغة H&E ولذا تستخدم في المقاطع المدموجة براتنج الأكريليك لتوضيح تفاصيل البنـــى النسيجية بشكل أفضل. كما يستخدم عموماً التولودين الأزرق كملون تفريقي للعناصر الخلوية وخاصة الحبيبات الهيولية.

ثلاثي كروم لمالوري Mallory Trichrome

هذه التقنية تستخدم عدداً من الملونات في سلسلة من الخطوات ينتج عنها نوى ملونة باللون الأرجوانـــي وهيولى وكيراتين وكريات حمراء ملونة باللون الأحمر البارق (متوهج) أو البرتقالي بينما يتلون الكولاجين باللون الأزرق المتوهج أو أزرق شاحب. عادةً ما يستخدم ثلاثي كروم لمالوري لتلوين الخلايا والأوعية الدموية الصغيرة في النسيج الضام بشكل خاص. ملونات مشابهة مثل ثلاثي الكروم لماسون وثلاثي الكروم لغوموري تعطي نفس النتائج والتـــي يتلون فيها الكولاجين باللون الأزرق المخضر أو اللون الأزرق.

البيكروسريص - هيماتوكسلين
Picro-Sirius-Hematoxylin (PSH)

تلون صبغة السريص الأحمر في محلول من حمض البيكريك الكولاجين بالأحمر والهيولى بالبنفسجي الباهت أو الوردي والنوى باللون الأرجوانـــي في حالة استخدام الهيماتوكسلين. بالمجهر المستقطب يظهر الكولاجين الملون بالبيكروسريص الأحمر خاصية الانكسار الثنائي للضوء ويستخدم للكشف عنه بشكل خاص.

تفاعل حمض البيروديك - شيف
Periodic Acid-Schiff Reaction (PAS)

هو تقنية كيميائية نسيجية تلون الكربوهيدرات الموجودة في مكونات الخلية باللون الأحمر الأرجوانـــي (أرجوانـــي وردي). تفاعل PAS شائع الاستخدام لإظهار الخلايا المملوءة بالحبيبات المخاطية والترسبات الغليكوجينية أو الكؤيس السكري.

ملون جيمسا - رايت Wright-Giemsa Stain

هما صبغتان متشابهتان مكونتان من اتحاد عدد من الـــملونات تُستخدم على نطـــاق واسع في تلوين مسحات

الخلايا الدموية ونقي العظام المثبتة. تمتلك الحبيبات في الكريات البيضاء خواص انجذاب تفريقية لمكونات الصبغة. تتلون النوى باللون الوردي والكريات الحمر بلون وردي منتظم أو لون أرجوانـــي برتقالي.

ملونات الفضة أو الذهب Silver or Gold Stains

تم استخدام وتطوير تقنيات مختلفة لمحاليل أملاح الفضة والذهب لإظهار البنى الخيطية في العصبونات والألياف الشبكية (كولاجين نمط III). باستخدام التشرب المعدنـــي تتلون هذه الخيوط بلون بنـــي قاتم أو أسود. لقد تم استبدال مثل هذه الملونات حالياً بتقنيات المناعة الكيميائية النسيجية.

ملونات الإيلاستين Stains for Elastin

تم تطوير العديد من طرائق التلوين الخاصة لتمييز البنى المرنة عن البنى الكولاجينية ومعظم هذه الملونات تقوم بتلوين البنـــى الغنية بالإيلاستين باللون البنـــي أو الأرجوانـــي الداكن أمثلة عنها: ملون ويغريت ريزورسين فوشسين والألدهيدفوشسين وملونات الأورسئين فان غيسون.

ملونات الشحم Stains for Lipid

تستخدم الملونات المحبة للشحوم لإظهار قطيرات الشحم والميلانين في التقنيات النسيجية التـــي تحتفظ بالشحوم الخلوية في المقاطع الثلجية. تتلون البنى الغنية بالشحم بملون السودان الأسود باللون الأسود وبملون الزيت الأحمر O باللون الأحمر. رباعي أوكسيد الأوسميوم (حمض أوسمك) الذي يستخدم في المجهر الإلكترونـــي كمثبت للخلايا يُختصر إلى مادة سوداء باتحاده مع الحموض الدهنية غير المشعبة لذا يستخدم كملون للشحوم.

الملونات الشائعة الأخرى Other Common Stains

تستخدم العديد من أصبغة الإنيلين القاعدية بما فيها اللازوردية (أزرق النيلي) و الكريستال البنفسجي وأزرق الكريستال اللامع وأزرق اللوكسول السريع والأخضر الفاتح نظراً لبقاء الألوان ولمعانها في البنـــى الخلوية وخارج الخلوية في المقاطع البرافينية، تم تطوير العديد من هذه الطرائق التلوينية الملونات لاستخدامها في الصناعات النسيجية.

Index المصطلحات

A

Absorptive cells	خلايا امتصاصية
Acinus	عنبة
Acne	حَبُّ الشَّباب
microfilaments	خُييطات (خيوط دقيقة)
Active transport	نقل فاعل
Adenohypophysis (anterior Pituitary)	نخامى غدية (نخامى أمامية)
Adherent junction	موصل/ ارتباط إلتصاقي
Adipocytes	خلايا شحمية
Adrenal gland	غدة كظر
Agranulocyte	خلايا غير محببة
Alcian blue	أزرق ألسيان
Alleles	آلائل
Allergic reaction	تفاعل أرجي أو حساسية
Alveolar bone	عظم سنخي
Alveolar ducts	قنوات سنخية
Alveolar macrophage	بلاعم سنخية (خلايا غبارية)
Alveolar cells type I	خلايا سنخية نمط I
Alveolar cells type II	خلايا سنخية نمط II
Alveoli	أسناخ
Ampulla	أمبولة (مجل)
Anagen	طور نمو شعرة
Anemia	فقر دم
Anoxia	نقص أوكسجين
Anterograde transport	نقل تقدمي
Antibodies	أضداد
Antigen presentation	تقديم مستضد أو تجلية مستضد
Antigenic determinants	محددات مستضدية
Antigen–presenting cells	خلايا مقدمة للمستضد
Antigens	مستضدات
Antral Follicles	جريبات غارية (جريبات ذات تجويف)
Antrum	غار (تجويف)
Apical pole	قطب قمي
Apocrine	إفراز مفترز (قمي)
Apoptosis	استماتة (موت مبرمج)
Apoptotic bodies	أجسام استماتية
Appositional growth	نُمُوٌّ مُصاقِب أو تراكمي أو عرضي
APUD cells	خلايا آبوديَّة
Arachroid	العنكبوت
Areolar tissue	نسيج فجوي
Arrector pili Muscle	عضلة ناصبة للشعرة
Arterioles	شرينات
Articular cartilage	غضروف مفصلي
Artioventicular bundle	حزمة أذينة بطنية
Astrocytes	خلايا نجمية (كوكبية)
Atresia	رتق (تراجع)
Atrioventicular node	عقدة أذنية بطنية
Autocrine	إفراز ذاتي
Autografts	طعوم ذاتية
Autonomic ganglia	عقد ذاتية (مستقلة/ لا إرادية)
Autophagy	التِهامٌ ذاتي
Autoradiography	تصوير إشعاعي ذاتي
Axolemma	غشاء المحوار
Axon	محوار
Axon hillock	بروز المحوار
Axoneme	خيط محوري
Axoplasm	هيولى المحوار
Azurophilic granules	حبيبات لازوردية

B

β-lipotropin	هرمون مُوَجِّهٌ للشحم بيتا
B lymphocytes	خلايا لمفاوية بائية
Basal cells	خلايا قاعدية
Basal lamina	صفيحة قاعدية
Basal pole	قطب قاعدي
Basement membrane	غشاء قاعدي
Basophils	قَعِدات (خلايا محبة للأساس)
Billroth cords	حبال بيلروث
Bipolar Neurons	عصبونات ثنائية قطب
Birefringence	انكسار مزدوج

English	Arabic
Bladder	مثانة
Blastomers	قسيمات أرومية
Blood – testis barrier	حاجز خصوي دموي
Blood forming elements	عَناصِرُ دَم مُتَشَكِّلَة (خلوية)
Blood-air barrier	حاجز دموي هوائي
Blood-brain barrier (bbb)	حاجز دموي دماغي
Body cell/ perikaryon	جسم خلية عصبية
Bon marrow	نقي عظم
Bone callus	دشبذ عظمي
Bone collar	طوق عظم
Bone matrix	مطرق عظمي
Bony labyrinth	تيه عظمي
Bowman capsule	محفظة بومان
Bronchi	قصبات
Bronchial tree	شجرة قصبية
Bronchioles	قُصيبات
Brown fat tissue	نسيج شحمي بني
Brush border	حافة فرشاتية
Brush cells	خلايا فرشاتية
Buffy coat	غلالة شهباء(بيضاء)
Bulburethral gland	غدة بصلية إحليلية

C

English	Arabic
Calcified cartilage	غضروف متكلس
Calcitonin	هرمون الكالستونين
Cancellous bone	عظم إسفنجي (قنوي)
Capillaries	شعيرات دموية
Capsule	محفظة
Carbonic anhydrase	أنزيم أنهيداز الكربوني
Cardia	فؤاد
Cardiac muscle	عضلة قلبية
Carotid bodies	أجسام سباتية
Carotid sinuses	جيوب سباتية
Catagen	طور تراجع الشعرة
Cell culture	مزرعة خلوية
Cell cycle	دورة خلوية
Cell differentiation	تمايز خلوي
Cell division	انقسام خلوي
Cell lineages	سلاسل خلوية
Cementocytes	خلايا ملاطية
Cementum	ملاط
Central arterioles	شرينات مركزية
Central nervous system (CNS)	جهاز عصبي مركزي
Centroacinar cells	خلايا عنبية مركزية
Cerebellum	مخيخ
Cerebrum	مخ
Chemical synthesis	تصنيع أو تركيب كيميائي
Chemokines	كيموكينات (عوامل تنشيط كيميائي)
Chemotaxins	كيموتاكسينات (عوامل جذب كيميائي)
Chemoxaxis	جذب كيميائي
Chief (zymogenic) cells	خلايا رئيسة (مفرزة للخمائر)
Chondroblasts	أرومات الخلايا الغضروفية
Chondrocytes	خلايا غضروفية
Chondronectin	كوندرونكتين
Choroid	مشيمية
Choroid plexus	ضفيرة مشيمية
Chromatin	كروماتين
Chylomicron	كيلُومكْرُونات أو دقائق كيلوسية
Chyme	كيموس
Ciliary body	جسم هدبي
Ciliary processes	استطالات هدبية
Circumvallate papillae	حليمات محوطة (كأسية)
Cirrhosis	تشمع الكبد
Cis face	مدخل أو وجه اقتران
Cisternae	صهاريج
Clara cells	خلايا كلارا
Cochlea rduct	قناة قوقعية
Collagen	كولاجين
Collecting ducts	قنوات جامعة
Collecting tubules	نبيبات جامعة
Colloid osmotic pressure	ضغط تناضحي غرواني
Colony stimulating factors	عوامل محفزة للمستعمرات
Colony-forming units (CFUS)	وحدات مشكلة للمستعمرات
Columnar	أسطوانية (عمودية)
Compact bone	عظم كثيف
Complement system	جملة متممة
Confocal microscope	مجهر متحد بؤر
Conjunctiva	الملتحمة
Cones	مخاريط
Continuous/ tight capillaries	شعيرات مستمرة أو شعيرات محكمة السد
Converting enzyme angiotensin (CEA)	أنزيم أنجيوتنسين التحويلي
Cornea	القرنية
Corona radiate	إكليل مشع
Corpus albicans	جسم أبيض
Corpus luteum	جسم أصفر

Cortex — قشرة
Counterstain — مُلوّن مُباين
Covering/ lining epithelia — ظهارات ساترة او مبطنة
Creatine kinase — كرياتين كيناز
Cryofracture — تشميد (الكسر التجميدي)
Cryostat — مشراح (مقطاع) دقيق ثلجي
Cuboidal — مكعبة
Cumulus oophorus — ركام مبيضي
Cupula — قبيبة
Cutaneous layer — طبقة جلدية
Cuticle — جليدة (قشيرة) الشعرة
Cyclin — السيكلين
Cyclin-Dependent Kinases (CDKS) — سيكلينات معتمدة على أنزيمات كينيز
Cytochemistry — كيمياء خلوية
Cytokines — سيتوكينات
Cytoskeleton — هيكل خلوي
Cytosol — عصارة خلوية
Cytotoxic lymphocytes (CD8) — خلايا لمفاوية سامة

D

Decidua — غشاء ساقطي
Decidual cells — خلايا ساقطيّة
Denature — مسخ
Densa lamina — صفيحة كثيفة
Dense connective.tissue — نسيج ضام كثيف
Dentin — عاج
Dentrites — تغصنات
Dermis — أدمة
Desmin — ديسمين (خيط متوسط)
Desmosome or macula adherens — جسيم رابط أو لطخة التصاقية
Diapedesis — انسلال
Diaphysis — جسم العظم
Diarthroses joints — مفاصل زليلية
Differential interference microscope — مجهر التداخل التفريقي
Diffuse neuroendocrine system (DNES) — جهاز عصبي صماوي منتشر
Discontinous or sinusoidal capillaries — شعيرات غير مستمرة (جيبانية) أو جيبانات أو أشباه جيوب
Distal convoluted tubule — نبيب ملفف قاصي
Duct of epididymis — قناة بربخية
Ductus deferens — قناة ناقلة للنطاف
Duodenum — اثنا عشر
Dynein — دينين

E

Eccrine — إفراز ناتح
Eccrine sweat gland — غدد عرقية ناتحة
Elastic cartilage — غضروف مرن
Elastic fibers — ألياف مرنة
Embedding — إدماج
Embryonic stem cells — خلايا جذعية جنينية
Enamel — ميناء
End bulbs (boutons) — بصلات انتهائية
Endocardium — شغاف
Endocytosis — إدخال خلوي (إلتقام)
Endometrium — بطانة الرحم
Endomysium — غمد الليف العضلي
Endoneurium — غمد الليف العصبي
Endosteum — بطانة عظم (سمحاق العظم الداخلي)
Endothelium — ظهارة بطانيّة
Endothelium corneal — بطانة القرنية
Enterocytes — خلايا معوية
Enteroendocrine cells — خلايا صماوية معوية
Eosinophilia — أيوزينية حامضية
Ependymal cells — خلايا بطانة عصبية (سيسائية)
Epicardium — نخاب / تامور حشوي
Epidermis — بشرة الجلد
Epididymis — البربخ
Epidural space — مسافة فوق جافية
Epiglottis — لسان المزمار
Epimysium — غمد العضلة
Epineurium — غمد العصب
Epiphyseal plate/ cartilage — غضروف مشاشي/ صفيحة مشاشية
Epiphyses — مشاشات عظم
Epithelia — ظهارات
Epithelial reticular cells — خلايا شبكية ظهارية
Epithelium — ظهارة
Epitopes — حواتم أو محددات مستضدية
Esophagus — مري
Euchromatin — كروماتين حقيقي
Eumelenin — ميلانين حقيقي
Exocytosis — إخراج خلوي (إيماس)
Expression — تعبّر
External elastic Lamina — صفيحة مرنة خارجية
Extracelluair matrix (ECM) — مطرق خارج خلوي
Extraglomerular mesangial cells/ Lacis cells — خلايا مسراقية خارج كبيبة/ خلايا لاسي

F

False vocal cords	حبال صوتية كاذبة
Fat - storing cells	خلايا خازنة للشحوم
Fenestrated capillaries	شعيرات مثقبة (نافذية)
Fibers	ألياف
Fibrillin	فيبريلين
Fibroblast growth factor	عامل نمو الأرومات الليفية
Fibrocartilage	غضروف ليفي
Fibrocytes	خلايا ليفية
Fibrosis	تليف
Fibrous astrocyte	خلايا نجمية (كوكبية) ليفية
Fibrous layer	طبقة ليفية
Filiform papillae	حليمات خيطية
Filtration slits	فلعات أو شقوق ترشيح
Fixation	تثبيت
Flagellas	سياط
Fluid mosaic model	نموذج فسيفسائي سائلي
Fluorescence microscope	مجهر متألق
Foam cells	خلايا رغوية
Folilate papillae	حليمات ورقية
Follicle mature	جريب ناضج
Follicular cells	خلايا جريبية
Freeze fracture	كسر تجميدي (تشميد)
Fundus	قاع (قعر)
Fungiform papillae	حليمات فطرية

G

Gallbladder	حويصل صفراوي (مرارة)
Gallstones	حصيات مرارية
Ganglia	عقد
Ganglion cells	خلايا عقدية
Gap junction	ارتباط (موصل) فضوي
Gastric pits	وهدات معدية
Gastrin	غاسترين
Glomerular basement membrane	غشاء قاعدي كبيبي
GBM	
Germinal center	مركز إنتاشي
Germinal epithelium	ظهارة منوية (منتشة)
Giant cells	خلايا عملاقة متعددة نواة (عرطلية)
Gingiva	لثة
Gland of litlre	غدد إحليلية (ليترة)
Glandular epithelia	ظهارات غدية
Glassy membrane	غشاء زجاجي أو شفيف
Glomerular filtration rate (GFR)	معدل ترشيح كبيبي
Glomerular mesangial	مسراق كُبَيْبي
Glomerular mesangial cells	خلايا مسراقية كُبَيبَة
Gluconeogenesis	استحداث (تصنيع) السكر
Glycocalyx	كنان سكري (غطاء بروتيني سكري)
Glycogen granules	حبيبات غليكوجين
Glycosaminoglycans	غليكوزأمينو غليكانات
Goblet cells	خلايا كأسية
Golgi apparatus	جهاز غولجي
Graafian follicle	جريب جراف
Granulocytes	خلايا محببة
Granulosa luteal cells	خلايا مُحَبَّبَة لُوتينيَّة
Grey matter	مادة رمادية
Ground substance	مادة أساسية
Growth factors	عوامل نمو

H

Hair cells	خلايا مشعرة
Hassal corpuscles	جسيمات هاسال
Haversian system	جملة هافرس
Hematoxylin and eosin	هيماتوكسلين وأيوزين
Hemidesmosomes	جسيمات نصف رابطية (جسيم واصل نصفي)
Hemorrhoids	بواسير شرجية
Hepatic lobule	فصيص كبدي
Hepatocyte	خلايا كبدية
Heterochromatin	كروماتين مغاير
High endothelial venules (HEV)	وريدات ذات بطانة مرتفعة
Hilum	سرة
Histochemistry	كيمياء نسيجية
Histiocytes	خلايا مُنسجَة (بلاعم)
Histogenesis	تَكَوُّنُ نسيجي
Histology	علم النسج
Holocrine	إفراز منفرز (كلي)
Homeostasis	استِتْباب
Horizontal cells	خلايا أفقية
Hormones	هرمونات
Horny cells	خلايا متقرنة
Howship Lacunae	جوبات هوشب
Hyaline cartilage	غضروف زجاجي
Hybridoma	خلايا هجينة
Hydrostatic pressure	ضغط هيدروستاتكي
Hyperplasia obesity	سمنة فرط التنسج
Hypertrophic obesity	سمنة ضخامية

I

Ileum	لفائفي
Immature bone	عظم غير ناضج

Immediate hypersensitivity reactions	تفاعلات فرط الحساسية الفورية
Immune system	جهاز مناعي
Immunogloblins	غلوبولينات مناعية
Immunohistochemistry	مناعة كيميائية نسيجية
Implantation	انغراس (تعشيش)
Impulse–conducting fibers	ألياف موصلة للدفعات قلبية
In vivo	في الجسم الحي
Insulin-like growth factor	عامل نمو شبيه بالأنسولين
Integral proteins	بروتينات داخلية (ضمنية)
Integrins	بروتينات الإنتيغرين
Integument	لحافة
Intercalated disks	أقراص سلمية أو مقحمة
Intercellular adhesion	التصاقات (إرتباطات) بين خلوية
Intermediate filaments	خيوط متوسطة (وسيطة)
Internal elastic Lamina	صفيحة مرنة داخلية
Interphase	طور بيني
Interstitial cells	خلايا خلالية
Interstitial growth	نمو خلالي أو بيني
Interstitial lamellae	صفائح بينية (خلالية)
Interstitial tissue	نسيج خلالي
Intervertebral disks	أقراص بين فقرية
Intrachondral ossification	تعظم داخل غضروفي
Intramembraous ossification	تعظم داخل غشائي
Intratesticular genital ducts	قنوات داخل خصيوية
In vitro	في أنابيب إختبار
In Situ hybridization	تهجين مكاني
Iodination	يودنة
Iris	قزحية
Isogenous aggregates	تكدسات متماثلة (إسوية) التكون
Ito's cells	خلايا إيتو

J

Jejunum	صائم
Junctions	موصلات (إرتباطات)
Juxtacrine	إفراز مجاور
Juxtaglomerular apparatus	جهاز مجاور كبيبي
Juxtaglomerular glanular cell	خلايا مجاورة كبيبة حبيبية

K

Keratinization	تقرن
Keratins	كيراتينات (بروتينات كيراتين)
Kidney	كلية
Kinesin	الكنيسين
Kinetochores	مراكز حركية
Kupffer cells	خلايا كوبفر

L

Labeled	موسوم (مُعلّم)
Lacrimal glands	غدد دمعية
Lacunae	جوبات (تجاويف)
Lamellar bodies	أجسام صفائحية
Lamina propria	صفيحة خاصة
Lamina lucida	صفيحة شفافة
Laminin	لامينين
Lamins	لامين (لامينات)
Langerhans cells	خلايا تغصنية (لنغرهانس)
Large intestine	أمعاء غليظة
Larynx	حنجرة
Lateral surfaces	سطوح جانبية
Lens	عدسة العين
Leptin	الليبتين
Leukemias	سرطان دم
Leukocytes	كريات بيضاء
Leukotcienes	ليكوتريئات
Ligand	لجين (مادة إرتباطية)
Light microscope	مجهر ضوئي
Lipid droplets	قطيرات دهنية
Lipofuscin	حبيبات ليبوفوشين
Liver	كبد
Liver sinusoids	جيبانات كبدية
Loose connective tissue	نسيج ضام رخو
Lung	رئة
Luteal phase	طور لوتيني
Lymphatic recirculation	إعادة دوران اللمف
Lymphatic vascular system	جهاز وعائي لمفاوي
Lymphocytes	لمفاويات
Lymphoid follicles	جريبات لمفاوية
Lymphoid nodules	عقيدات لمفاوية
Lymphoid cell lineage	سلسلة خلايا لمفاوية
Lymphoid tissue	نسيج لمفاوي
Lysosomes	جسيمات حالة

M

Macrovasculature	جملة وعائية كبيرة
Macula densa	بقعة أو لطخة كثيفة
Minor calyces	كؤيسات صغيرة
Major calyces	كؤيسات كبيرة
Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الكبير
Mammary gland	غدة الثدي
Marginal zone	منطقة هامشية
Markers	واسمات (واصمات)

خلايا بَدِيْنَة	Mast cells
مستقبلات مطرقية	Matrix receptors
عظم ناضج	Mature bone
لب	Medulla
حبال لبية	Medullay cords
جيوب لبية	Medullay sinuses
أرومات خلايا النواء	Megakaryoblasts
خلايا النواء	Megakaryocytes
انقسام منصف	Meiosis
مقايضة غشائية	Membrane trafficking
الطمث (الحيض)	Menarche
سحايا	Meninges
دورة طمثية	Menstrual cycle
خلايا ميركل	Merkel cells
إفراز فارز (دائم الذورة)	Merocrine
خلايا متوسطية	Mesenchymal cells
ظهارة متوسطية	Mesenchymal epithelium
اللحمة المتوسطية	Mesenchyme
أديم أوسط (وريقة جنينية وسطى)	Mesoderm
تبدل لوني	Metachromatic
خلايا خَلِيفَةُ نِقْوِيَّة	Metamyelocyctes
شعيرات شريانية	Metarterioles
نقيلة (انتشار)	Metastasis
لُييفات دقيقة (مجهرية)	Microfibril
خلايا طية مجهرية	Microfold cell
خلايا دبقية صغيرة (دُبَيْقِيَّات)	Microglia
نبيبات دقيقة (أُنَيبيبات)	Microtubules
مراكز تنظيم نبيبات دقيقة	Microtubules-organizing centers
جملة وعائية مجهرية	Microvasculature
زغيبات	Microvilli
متقدرات	Mitochondria
انقسام فتيلي	Mitosis
جزيئات	Molecules
الوحيدات	Monocytes
منظومة الوحيدات البلعمية	Mononuclear phagocytic system
سن اليأس	Monopause
تيبس رمي	Mortis rigor
عصبونات حركية (صادرة)	Motor (efferent) Neurons
لوحة انتهائية محركة	Motor end-plate
أعصاب حركية	Motor nerves
وحدة محركة	Motor unit
مخاطين	Mucins
نسيج لمفاوي مرافق للمخاطية	Mucosa associated lymphoid tissue (MALT)

طبقة مخاطية	Mucosa layer
خلايا بدينة مخاطية	Mucosal mast cells
غشاء مخاطي	Mucous membrane
خلايا عنق مخاطية	Mucous neck cells
خلايا مخاطية	Mucous cells
نسيج مخاطي	Mucous tissue
بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات	Multiadhesive glycoproteins
غدد متعددة الخلايا	Multicellular glands
خلايا متعدد المساكن	Multilocular adipose cells
عصبونات متعددة الأقطاب	Multipolar neurons
مغازل عضلية	Muscle spindles
طبقة عضلية	Muscularis layer
جريب أولي متعدد الطبقات	Mutilaminar primary Follicle
ألياف ميالينية	Myelinated fibers
سلسلة خلايا نقوية	Myeloid cell lineage
ضفيرة عضلية عصبية معوية	Myentric nerve plexus
سليفة عضلية	Myoblast
عضلة قلبية	Myocardium
خلايا عضلية ظهارية	Myoepithelial cells
لييفات عضلية	Myofibrils
أرومات ليفية عضلية	Myofibroblast
خلايا شبه عضلية	Myoid cells
الطبقة العضلية الرحمية	Myometrium
ارتباط عضلي عصبي	Myoneural junction
اعتلالات عضلية	Myopathies

N

أنزيم أكسيداز ثنائي نوكليوتيد نيكوتين وأدنين فوسفات	NADPH oxidase
مطرق الظفر	Nail matrix
حفر أنفية	Nasal fossae
بلعوم أنفي	Nasophaynx
خلايا قاتلة طبيعية	Natural killer cells
نخر	Necrosis
عروة كليونية	Nephron loop
ألياف عصبية	Nerve fibers
تَدَفُّع عصبي	Nerve impulse
نسيج عصبي	Nerve tissue
أعصاب	Nerves
جهاز عصبي	Nervous system
عرف عصبي	Neural crest
تَكَيُّف عصبي (مرونة عصبية)	Neural plasticity
الشبكية العصبية	Neural retina
خيوط عصبية	Neurofilaments
نخامى عصبية	Neurohypophysis

Neurolemmocycte/ schwann cells	خلية غمدية عصبية /خلايا شوان
Neuromodulators	وسائط عصبية (ملطفات عصبية)
Neurons	عصبونات
Neuropil	لُبَدُ عَصَبِيّ
Neurotrophins	مغذيات عصبية
Neutrophils	عدلات (خلايا عدلة)
Nuclear envelope	غلاف نووي
Nuclear lamina	صفيحة نووية
Nuclear pore complexes	معقدات مسام نووي
Nucleolus	نوية
Nucleosome	جسيم نووي
Nucleus	نواة
Nucleus pulposus	نواة لبية

O

Obesity	سمنة
Olfactory cells	خلايا شمية
Oligodentrocytes	خلايا قليلة التغصنات
Oogonium	بذرة بيضية
Opsonization	طهاية (أبسنة)
Oral cavity	تجويف فموي
Orbit	حجاج
Osmium tetroxide	رباعي أوكسيد الأوسميوم
Ossification zone	منطقة تعظم
Osteoblasts	بانيات العظم (أرومات عظمية)
Osteoclast stimulating factor	عامل منبه أو محفز لكاسرات العظم
Osteoclasts	ناقضات (كاسرات) العظم
Osteocytes	خلايا عظمية
Osteogenesis	تكون عظم
Osteon	أستيون أو عَظمون
Osteoprognitor cells	خلايا مُولدة عظمية
Osteoid	شبه عظمي
Otoconia or otoliths	غُبارُ التَّوازُن أو غبار الأذن
Ovarian Follicles	جريبات مبيضية
Ovary	مبيض
Ovum	بيضة

P

Palatine tonsils	لوزات حنكية
Pancreas	بنكرياس
Pancreatic islets	جزر بنكرياسية
Paneth cells	خلايا بانيث
Papillae	حليمات
Pars distailis (lobe)	جزء/ فص قاصي
Pars tuberalis (lobe)	جزء/ فص حدبي
Paracortex	جنيب القشرة
Paracrine	إفراز نظير صماوي
Paranasal sinuses	جيوب مجاورة أنفية
Parathyroid gland	غُدَدُ دُرَيقيَّة (غدة مجاورة للدَّرَق)
Parotid gland	غدة نكفية
Pars intermediate (lobe)	جزء / فص متوسط
Passive diffusion	نقل منفعل
Pedicels	رُجيلات أو عنيقات
Penicillar arterioles	شرينات عسائلية (مكنسية)
Pepsinogen	مولد ببسين
Peptidase signal	ببتيداز إشاري
Perforating canals	أقنية ثاقبة
Perforating fibers	ألياف ثاقبة
Periarteriolar lymphatic sheath (PALS)	غمد لمفاوي حول شريني
Pericardium	تامور جداري
Perichondrium	سمحاق الغضروف (ما حول الغضروف)
Pericytes	خلايا حوطية أو حول وعائية
Perimysium	غمد الحزمة العضلية
Perineurium	غمد الحزمة العصبية
Perinuclear space	مسافة حول نووية
Periodontium	دواعم سن (نسيج داعم للأسنان)
Periodic acid schiff reagent	كاشف حمض بيروديك شيف
Periodic sloughing	تَقَشُّر دوري (انسلاخ دوري)
Periodontal ligament	رباط دواعم السن (رباط ما حول السن)
Peripheral nervous system (PNS)	جهاز عصبي محيطي
Peripheral proteins	بروتينات محيطية
Periosteum	سمحاق العظم الخارجي
Perivascular feet	أقدام حول وعائية
Perivascular mast cells	خلايا بدينة حول وعائية
Permanent cell culture	زراعة خلوية دائمة
Peroxisomes	جسيمات بيروكسيدية (تأكسدية)
Peyer patches	لطخات باير
Phagocytosis	بلعمة
Phagosome	جسيم بلعمي
Pharynx	بلعوم
Phase-contrast microscope	مجهر متباين طور
Pia mater	الأم الحنون
Pigment epithelim	ظهارة صباغية
Pillar cells	خلايا عمادية
Pineal gland	غدة صنوبرية
Pinna/ auricula	صيوان الأذن

Pinocytosis	احتساء خلوي
Placenta	مشيمة
Plaque attachment	لويحة التصاقية أو ارتباطية
Plasma cells	خلايا بلازمية
Plasma membrane	غشاء خلوي (بلازمي)
Plasmalemma	غشاء هيولي أو خلوي (بلازمي)
Plastic resin	راتنج بلاستيكي
Platelet-derived growth factor	عامل نمو مشتق من الصفيحات
Pleura	جنبة
Podocytes	خلايا رجلاء
Polariod	مادة بولارويد
Polarizing microscope	مجهر مستقطب
Polyclonal antibodes	أضداد متعددة نسيلة
Polymerase chain reaction (PCR)	تفاعل بوليميراز متسلسل
Precursor cells	خلايا سليفة
Preovulatory follicle	جريب ما قبل الإباضة
Primary bone	عظم أولي
Primary bronchi	قصبة أولية (أساسية)
Primary cell cultures	مزارع خلوية أولية
Primary spematocytes	خلايا نطفية أولية
Probe	مسبار
Proerythroblast	سليفة أرومة حمراء
Progenitor cells	خلايا سليفة
Proliferative phase	طور التكاثر
Prostate	البروستات (الموثة)
Prostatic concretions	حصيات بروستاتية
Proteasomes	جسيمات مُحلِّة للبروتينات
Proteinurie	بيلة بروتينة
Proteoglycans	بروتيوغليكانات
Protooncogenes	طلائع جينات ورمية
Protoplasmic Astrocytes	خلايا نَجْمِيَّةٌ جبلية (كوكبية هيولية)
Proximal convoluted tubule	نبيبات ملفقة دانية
Pseudostratified columnar epithelium	ظهارة عمودية مطبقة كاذبة (موهمة)
Pseudounipolar neurons	عصبونات وحيدة قطب كاذبة
Puripotential cells	خلايا متعددة كوامن (خلايا متعددة الإمكانيات)
Purkinje fibers	خلايا بوركنج
R	
Radioactive thymidine	ثيمدين مشع
Receptor mediated endocytosis	إدخال خلوي (الإلتقام) بواسطة مستقبلات
Receptors	مستقبلات
Recombinant DNA	تأشيب دنا
Red pulp	لب أحمر
Regulatory T cells	خلايا تائية منظمة
Renal corpuscles	جسيمات كلوية
Renal pelvis	حويضة كلية
Renin	الرنين
Residual bodies	أجسام متبقية
Resolving power	قوة تمييزية
Resorption bays	أخلجة ارتشافية
Respiratory bronchioles	قصيبات تنفسية
Respiratory epithelium	ظهارة تنفسية
Reterograde transport	نقل رجعي أو عكسي
Reticular cells	خلايا شبكية
Reticular fibers	ألياف شبكية
Reticular lamina	صفيحة شبكية
Reticular tissue	نسيج شبكي
Retina	شبكية
Rhodopsin	رودوبسين (الصباغ الأرجواني)
Ribosomes	جسيمات ريبية (جسيمات ريبوزومية)
Rickets	مرض الكساح
Rodes	العصي
Rough endoplasmic reticulum (RER)	شبكة هيولية داخلية خشنة
Ruffled border	حافة تغضنية أو مجعدة
Rugae	تجعدات
S	
Salivary glands	غدد لعابية
Sarcomere	قسيم عضلي
Satellite lymph node	عقد لمفاوية ساتلة أو تابعة
Satellite cells	خلايا ساتلة (تابعة)
Scala tympani	سقالة طبلية
Scala vestibuli	سقالة دهليزية
Scanning electron microscope	مجهر إلكتروني ماسح
Scurvy	داء الحفر (بَثَع)
Sebaceous glands	غدد زهمية
Secondary bone	عظم ثانوي
Secondary follicles	جريبات ثانوية
Secondary spematocytes	خلايا نطفية ثانوية
Secretory vesicles or granules	حويصلات أو حبيبات إفرازية
Sectioning	تقطيع
Semicircular ducts	قنوات هلالية
Seminal vesicles	حويصلات منوية
Seminiferous tubules	نبيبات ناقلة منوية

Sensory ganglia	عقد حسية
Sensory fubers	ألياف حسية
SensoryNeurons	عصبونات حسية
Serosa layer	طبقة مصلية
Sharpey's fibers	ألياف شاربي
Shunts (arteriovenous anastomoses)	تفاغرات شريانية وريدية
Signet-ring cell	خلية ختمية (خاتمية)
Simple epithelia	ظهارات بسيطة
Sinoatrial node	عقدة جيبية أذنية
Skeletal muscles	عضلات هيكلية
Small intestine	أمعاء دقيقة
Small granule cells	خلايا حبيبية صغيرة
Smooth endoplasmic reticulum (SER)	شبكة هيولية داخلية ملساء
Smooth muscles	عضلات ملساء
Space of Disse	مسافة حول جيبانية (فراغ ديس)
Specific granules	حبيبات نوعية
Spermatogenesis	إنطاف
Spermiogenesis	تكّون النطاف
Spinal cord	حبل شوكي (نخاعي)
Spleen	طحال
Splenic pulp	لب طحالي
Squamous	حرشفي
Stave cells	خلايا عصوية
Stem cells	خلايا جذعية
Stereocilia	أهداب ساكنة (مجسمة)
Stomach	معدة
Stratified epithelia	ظهارات مطبقة
Stratum basale	طبقة قاعدية
Stratum corneum	طبقة متقرنة
Stratum lucidum	طبقة شفافة
Stratum spinosum	طبقة شائكة
Stress fibers	ألياف إجهاد
Striated border	حافة مخططة
Striated ducts	قنوات مخططة
Stroma	سدى (نسيج سدوي أو داعم)
Subcapsular sinuses	جيوب تحت محفظية
Subcutaneous tissue	نسيج تحت جلدي
Submucosa layer	طبقة تحت مخاطية
Submucosa plexus	ضفيرة تحت مخاطية
Supporting cells	خلايا داعمة (ساندة)
Supporting or sertoli cells	خلايا داعمة أو سيرتولي
Surfactant	عامل فاعل بالسطح

Sweat gland Apocrine	غدد عرقية مفترزة (قمية الإفراز)
Sweat glands	غدد عرقية
Swell bodies	أجسام منتفخة (متورمة)
Synapses	مشابك
Synaptic cleft	شق أو فلح مشبكي
Synaptic communication	اتصال مشبكي
Synarthroses joints	مفاصل ليفية
Synchondroses	مفاصل غضروفية
Synostosis	مفاصل عظمية
Synthesis	تصنيع أو تركيب

T

T helper cells (CD4)	خلايا تائية مساعدة
T receptor cell (TCR)	مستقبل خلية تائية
Taste buds	براعم ذوق
Telogen	طور خمول الشعرة
Tendon organs	أعضاء وترية
Teniae coli	أشرطة قولونية
Terminal web	شبكة انتهائية
Testis	الخصية
Theca externa	قراب خارجي (الغِلالَةُ الظاهِرَةُ للقرابِ الجُرَيبِيّ)
Theca interna	قراب داخلي (الغِلالَةُ الغائرة للقرابِ الجُرَيبِيّ)
Thecal luteal cells	خلايا قرابِيَّة لُوتينِيَّة
Thermogenin	ثيرموجينين
Thrombus	خثرة
Thymic-blood barrier	حاجز دموي – توتي
Thymocytes	خلايا توتية
Thymus	توتة
Thyroid	غُدَّةٌ دُرَقِيَّة
Tissue	نسيج
Tissue artifacts	خدعات نسيجية
Tissue culture	مزارع نسيجية
Tonsils	لوزات
Trachea	رغامي
Trans-face	مخرج أو وجه إفتراق
Transcellular transport	نقل عبر خلوي
Transcytosis	عبور خلوي
Transformation	إستحالة
Transit amplifying cells	خلايا تضخيم عابر
Transitional epitheluim	ظهارة انتقالية
Transmission electron microscope	مجهر إلكتروني نافذ
Transverse tubule system	مجموعة نبيبات مستعرضة
True vocal cords	حبال صوتية حقيقية

Tunica adventitia	غلالة برانية
Tunica intima	غلالة باطنة
Tunica media	غلالة وسطانية

U

Ubiquitin	يوبكيوتين
Umbrella cells	خلايا مِظلّيّة
Unicellular glands	غدد وحيدة خلية
Unilaminar primary Follicle	جريب أولي أحادي الطبقة
Unilocular adipose cells	خلايا شحمية وحيدة المسكن
Unipolar neurons	عصبونات وحيدة قطب
Unit membrane	وحدة غشائية
Unmyelinated fibers	ألياف غير نخاعينية (ميالينية)
Urinary space	مسافة بولية
Urothelium	ظهارة بولية
Uterine cervix	عنق الرحم
Uterine tubes	أنبوبا الرحم
Uterus	رحم

V

Vasa vasorum	أوعية وعاء (تروية دموية للوعاء الدموي)
Vascular lacunae	جوبات وعائية
Vasculture	التوعية
Vasoactive substances	مواد فعّالة في الأوعية
Venule	وُرَيْد
Venules	وريدات
Vestibular membrane	غشاء دهليزي
Vestibule nasal	دهليز أنفي
Vimentin	فيمنتين (خيط متوسط)
Vitreous body	جسم زجاجي
Von Ebner glands	غدد فون إبنر

W

Warton's jelly	هلام وارطون
White adipose tissue	نسيج شحمي أبيض
White matter	مادة بيضاء
White pulp	لب أبيض
Woven bone	عظم محبوك

Z

Zonule fibers	ألياف نطيقية
Zygote	لاقحة
Zymogen granules	حبيبات مولدة للأنزيمات

أ

اتصال مشبكي	Synaptic communication
اثنا عشر	Duodenum
أجسام إستماتية	Apoptotic bodies
أجسام سباتية	Carotid bodies
أجسام صفائحية	Lamellar bodies
أجسام متبقية	Residual bodies
أجسام منتفخة (متورمة)	Swell bodies
احتساء خلوي	Pinocytosis
إخراج خلوي (إيماس)	Exocytosis
أخلجة ارتشافية	Resorption bays
إدخال خلوي (الإلتقام) بواسطة مستقبلات	Receptor mediated endocytosis
إدخال خلوي (إلتقام)	Endocytosis
إدماج	Embedding
أدمة	Dermis
أديم أوسط (وريقة جنينية وسطى)	Mesoderm
ارتباط (موصل) فضوي	Gap junction
ارتباط عضلي عصبي	Myoneural junction
أرومات الخلايا الغضروفية	Chondroblasts
أرومات خلايا النواء	Megakaryoblasts
أرومات ليفية عضلية	Myofibroblast
أزرق ألسيان	Alcian blue
استتباب	Homeostasis
استحالة	Transformation
استحداث (تصنيع) السكر	Gluconeogenesis
استطالات هدبية	Ciliary processes
استماتة (موت مبرمج)	Apoptosis
أستيون أو عظمون	Osteon
أسطوانية (عمودية)	Columnar
أسناخ	Alveoli
أشرطة قولونية	Teniae coli
أضداد	Antibodies
أضداد متعددة نسيلة	Polyclonal antibodes
إعادة دوران اللمف	Lymphatic recirculation
اعتلالات عضلية	Myopathies
أعصاب	Nerves
أعصاب حركية	Motor nerves
أعضاء وترية	Tendon organs
إفراز ذاتي	Autocrine
إفراز فارز (دائم الذورة)	Merocrine
إفراز مجاور	Juxtacrine
إفراز مفترز (قمي)	Apocrine
إفراز منفرز (كلي)	Holocrine
إفراز ناتح	Eccrine
إفراز نظير صماوي	Paracrine
أقدام حول وعائية	Perivascular feet
أقراص بين فقرية	Intervertebral disks
أقراص سلمية أو مقحمة	Intercalated disks
أقنية ثاقبة	Perforating canals
إكليل مشع	Corona radiate
آلائل	Alleles
التصاقات (ارتباطات) بين خلوية	Intercellular adhesion
التهامٌ ذاتي	Autophagy
ألياف	Fibers
ألياف شاربي	Sharpey's fibers
ألياف إجهاد	Stress fibers
ألياف ثاقبة	Perforating fibers
ألياف حسية	Sensory fibers
ألياف شبكية	Reticular fibers
ألياف عصبية	Nerve fibers
ألياف غير نخاعينية (ميالينية)	Unmyelinated fibers
ألياف مرنة	Elastic fibers
ألياف موصلة للدفعات قلبية	Impulse–conducting fibers
ألياف ميالينية	Myelinated fibers
ألياف نطيقية	Zonule fibers
الأم الحنون	Pia mater
أمبلولة (مجل)	Ampulla
أمعاء دقيقة	Small intestine
أمعاء غليظة	Large intestine
أنبوبا الرحم	Uterine tubes
أنزيم أكسيداز ثنائي نوكليوتيد نيكوتين وأدنين فوسفات	NADPH oxidase
أنزيم أنجيوتنسين التحويلي	Converting enzyme angiotensin (CEA)
أنزيم أنهيداز الكربوني	Carbonic anhydrase
انسلال	Diapedesis
إنطاف	Spermatogenesis
انغراس (تعشيش)	Implantation
انقسام خلوي	Cell division
انقسام فتيلي	Mitosis
انقسام منصف	Meiosis
انكسار مزدوج	Birefringence
أهداب ساكنة (مجسمة)	Stereocilia
أوعية وعاء (تروية دموية للوعاء الدموي)	Vasa vasorum

المصطلح	Term
أيوزينية حامضية	Eosinophilia
ب	
بانيات العظم (أرومات عظمية)	Osteoblasts
ببتيداز إشاري	Peptidase signal
بذرة بيضية	Oogonium
براعم ذوق	Taste buds
البربخ	Epididymis
بروتينات الإنتيغرين	Integrins
بروتينات داخلية (ضمنية)	Integral proteins
بروتينات سكرية متعددة الالتصاقات	Multiadhesive glycoproteins
بروتينات محيطية	Peripheral proteins
بروتيوغليكانات	Proteoglycans
بروز المحوار	Axon hillock
البروستات (الموثة)	Prostate
بشرة الجلد	Epidermis
بصلات انتهائية	End bulbs (boutons)
بطانة الرحم	Endometrium
بطانة القرنية	Endothelium corneal
بطانة عظم (سمحاق العظم الداخلي)	Endosteum
بقعة أو لطخة كثيفة	Macula densa
بلاعم سنخية (خلايا غبارية)	Alveolar macrophage
بلعمة	Phagocytosis
بلعوم	Pharynx
بلعوم أنفي	Nasophaynx
بنكرياس	Pancreas
بواسير شرجية	Hemorrhoids
بيضة	Ovum
بيلة بروتينة	Proteinurie
ت	
تأشيب دنا	Recombinant DNA
تامور جداري	Pericardium
تبدل لوني	Metachromatic
تثبيت	Fixation
تجعدات	Rugae
تجويف فموي	Oral cavity
تخشُّر دوري (انسلاخ دوري)	Periodic sloughing
تدفُّع عصبي	Nerve impulse
تشمع الكبد	Cirrhosis
تشميد (الكسر التجميدي)	Cryofracture
تصنيع أو تركيب	Synthesis
تصنيع أو تركيب كيميائي	Chemical synthesis
تصوير إشعاعي ذاتي	Autoradiography
تعبّر	Expression
تعظم داخل غشائي	Intramembraous ossification
تعظم داخل غضروفي	Intrachondral ossification
تغصنات	Dentrites
تفاعل أرجي أو حساسية	Allergic reaction
تفاعل بوليميراز متسلسل	Polymerase chain reaction (PCR)
تفاعلات فرط الحساسية الفورية	Immediate hypersensitivity reactions
تفاغرات شريانية وريدية	Shunts (arteriovenous anastomoses)
تقديم مستضد أو تجلية مستضد	Antigen presentation
تقرن	Keratinization
تقطيع	Sectioning
تكدسات متماثلة (إسوية) التكون	Isogenous aggregates
تكَوّن النطاف	Spermiogenesis
تكون عظم	Osteogenesis
تَكَوُّنٌ نسيجي	Histogenesis
تَكَيُّف عصبي (مرونة عصبية)	Neural plasticity
تليف	Fibrosis
تمايز خلوي	Cell differentiation
تهجين مكاني	In Situ hybridization
توتة	Thymus
تيبس رمي	Mortis rigor
تيه عظمي	Bony labyrinth
ث	
ثيرموجينين	Thermogenin
ثيمدين مشع	Radioactive thymidine
ج	
جريب أولي أحادي الطبقة	Unilaminar primary Follicle
جريب أولي متعدد الطبقات	Mutilaminar primary Follicle
جريب جراف	Graafian follicle
جريب ما قبل الإباضة	Preovulatory follicle
جريب ناضج	Follicle mature
جريبات ثانوية	Secondary follicles
جريبات غارية (جريبات ذات تجويف)	Antral Follicles
جريبات لمفاوية	Lymphoid follicles
جريبات مبيضية	Ovarian Follicles
جزء / فص حدبي	Pars tuberalis (lobe)
جزء / فص قاصي	Pars distailis (lobe)
جزء / فص متوسط	Pars intermediate (lobe)
جزر بنكرياسية	Pancreatic islets
جزيئات	Molecules
جذب كيميائي	Chemoxaxis
جسم أبيض	Corpus albicans

جسم أصفر	Corpus luteum
جسم خلية عصبية	Body cell/ perikaryon
جسم زجاجي	Vitreous body
جسم العظم	Diaphysis
جسم هدبي	Ciliary body
جسيم بلعمي	Phagosome
جسيم رابط أو لطخة إلتصاقية	Desmosome or macula adherens
جسيم نووي	Nucleosome
جسيمات بيروكسيدية (تأكسدية)	Peroxisomes
جسيمات حالة	Lysosomes
جسيمات ريبية (جسيمات ريبوزومية)	Ribosomes
جسيمات كلوية	Renal corpuscles
جسيمات مُحلّة للبروتينات	Proteasomes
جسيمات نصف رابطية (جسيم واصل نصفي)	Hemidesmosomes
جسيمات هاسال	Hassal corpuscles
جليدة (قشيرة) الشعرة	Cuticle
جملة متممة	Complement system
جملة هافرس	Haversian system
التوعية	Vasculture
جملة وعائية مجهرية	Microvasculature
جملة وعائية كبيرة	Macrovasculature
جنبة	Pleura
جنيب القشرة	Paracortex
جهاز عصبي	Nervous system
جهاز عصبي صماوي منتشر	Diffuse neuroendocrine system (DNES)
جهاز عصبي محيطي	Peripheral nervous system (PNS)
جهاز عصبي مركزي	Central nervous system (CNS)
جهاز غولجي	Golgi apparatus
جهاز مجاور كبيبي	Juxtaglomerular apparatus
جهاز مناعي	Immune system
جهاز وعائي لمفاوي	Lymphatic vascular system
جوبات (تجاويف)	Lacunae
جوبات هوشب	Howship lacunae
جوبات وعائية	Vascular lacunae
جيبانات كبدية	Liver sinusoids
جيوب تحت محفظية	Subcapsular sinuses
جيوب سباتية	Carotid sinuses
جيوب لبية	Medullay sinuses
جيوب مجاورة أنفية	Paranasal sinuses

ح

حاجز خصوي دموي	Blood – testis barrier
حاجز دموي – توتي	Thymic-blood barrier
حاجز دموي دماغي	Blood-brain barrier (bbb)
حاجز دموي هوائي	Blood-air barrier
حافة تغضنية أو مجعدة	Ruffled border
حافة فرشاتية	Brush border
حافة مخططة	Striated border
حَبُّ الشّباب	Acne
حبال صوتية حقيقية	True vocal cords
حبال صوتية كاذبة	False vocal cords
حبال بيلروث	Billroth cords
حبال لبية	Medullay cords
حبل شوكي (نخاعي)	Spinal cord
حبيبات غليكوجين	Glycogen granules
حبيبات لازوردية	Azurophilic granules
حبيبات ليبوفوشين	Lipofuscin
حبيبات مولدة للأنزيمات	Zymogen granules
حبيبات نوعية	Specific granules
حجاج	Orbit
حرشفي	Squamous
حزمة أذينة بطنية	Artioventicular bundle
حصيات بروستاتية	Prostatic concretions
حصيات مرارية	Gallstones
حفر أنفية	Nasal fossae
حليمات	Papillae
حليمات خيطية	Filiform papillae
حليمات فطرية	Fungiform papillae
حليمات محوطة (كأسية)	Circumvallate papillae
حليمات ورقية	Folilate papillae
حنجرة	Larynx
حواتم أو محددات مستضدية	Epitopes
حويصل صفراوي (مرارة)	Gallbladder
حويصلات أو حبيبات إفرازية	Secretory vesicles or granules
حويصلات منوية	Seminal vesicles
حويضة كلية	Renal pelvis

خ

خثرة	Thrombus
خدعات نسيجية	Tissue artifacts
الخصية	Testis
خلايا أبوديّة	APUD cells
خلايا أفقية	Horizontal cells
خلايا العصي	Rodes cells
خلايا امتصاصية	Absorptive cells
خلايا النواء	Megakaryocytes
خلايا إيتو	Ito's cells

خلايا بانيث	Paneth cells
خلايا بدينة حول وعائية	Perivascular mast cells
خلايا بَدِيْنَة	Mast cells
خلايا بدينة مخاطية	Mucosal mast cells
خلايا بطانة عصبية (سيسائية)	Ependymal cells
خلايا بلازمية	Plasma cells
خلايا بوركنج	Purkinje fibers
خلايا تائية مساعدة	T helper cells (CD4)
خلايا تائية منظمة	Regulatory T cells
خلايا تضخيم عابر	Transit amplifying cells
خلايا تغصنية (لنغرهانس)	Langerhans cells
خلايا توتية	Thymocytes
خلايا جذعية	Stem cells
خلايا جذعية جنينية	Embryonic stem cells
خلايا جريبية	Follicular cells
خلايا حبيبية صغيرة	Small granule cells
خلايا حوطية أو حول وعائية	Pericytes
خلايا خازنة للشحوم	Fat - storing cells
خلايا خلالية	Interstitial cells
خلايا خَلِيفَةُ نَقَوِيَّة	Metamyelocytes
خلايا داعمة (ساندة)	Supporting cells
خلايا داعمة أو سيرتولي	Supporting or sertoli cells
خلايا دبقية صغيرة (دُبَيْقِيَّات)	Microglia
خلايا رئيسة (مفرزة للخمائر)	Chief (zymogenic) cells
خلايا رجلاء	Podocytes
خلايا رغوية	Foam cells
خلايا سائلة (تابعة)	Satellite cells
خلايا ساقطيَّة	Decidual cells
خلايا سليفة	Precursor cells
خلايا سليفة	Progenitor cells
خلايا سنخية نمط I	Alveolar cells type I
خلايا سنخية نمط II	Alveolar cells type II
خلايا شبكية	Reticular cells
خلايا شبكية ظهارية	Epithelial reticular cells
خلايا شبه عضلية	Myoid cells
خلايا شحمية	Adipocytes
خلايا شحمية وحيدة المسكن	Unilocular adipose cells
خلايا شمية	Olfactory cells
خلايا صماوية معوية	Enteroendocrine cells
خلايا طية مجهرية	Microfold cells
خلايا عضلية ظهارية	Myoepithelial cells
خلايا عظمية	Osteocytes
خلايا عقدية	Ganglion cells
خلايا عمادية	Pillar cells
خلايا عملاقة متعددة نواة (عرطلية)	Giant cells
خلايا عنبية مركزية	Centroacinar cells
خلايا عنق مخاطية	Mucous neck cells
خلايا غضروفية	Chondrocytes
خلايا غير محببة	Agranulocyte
خلايا فرشائية	Brush cells
خلايا قاتلة طبيعية	Natural killer cells
خلايا قاعدية	Basal cells
خلايا قِرابِيَّة لُوتينيَّة	Thecal luteal cells
خلايا كلارا	Clara cells
خلايا قليلة التغصنات	Oligodentrocytes
خلايا كأسية	Goblet cells
خلايا كبدية	Hepatocyte
خلايا كوبفر	Kupffer cells
خلايا ميركل	Merkel cells
خلايا لمفاوية بائية	B lymphocytes
خلايا لمفاوية سامة	Cytotoxic lymphocytes (CD8)
خلايا ليفية	Fibrocytes
خلايا عصوية	Stave cells
خلايا متعدد المساكن	Multilocular adipose cells
خلايا متعددة كوامن (خلايا متعددة الإمكانيات)	Puripotential cells
خلايا متقرنة	Horny cells
خلايا متوسطية	Mesenchymal cells
خلايا مجاورة كبيبة حبيبية	Juxtaglomerular glanular cell
خلايا محببة	Granulocytes
خلايا مُحَبَّبَة لُوتينيَّة	Granulosa luteal cells
خلايا مخاطية	Mucous cells
خلايا مسراقية خارج كُبَيبَة/ خلايا لاسي	Extraglomerular mesangial cells/ Lacis cells
خلايا مسراقية كُبَيبَة	Glomerular mesangial cells
خلايا مشعرة	Hair cells
خلايا مظلِّيَّة	Umbrella cells
خلايا معوية	Enterocytes
خلايا مقدمة للمستضد	Antigen–presenting cells
خلايا ملاطية	Cementocytes
خلايا مُنسجَة (بلاعم)	Histiocytes
خلايا مُولدة عظمية	Osteoprognitor cells
خلايا نجمية (كوكبية)	Astrocytes
خلايا نجمية (كوكبية) ليفية	Fibrous astrocytes
خَلايا نَجْمِيَّة جبلية (كوكبية هيولية)	Protoplasmic Astrocytes
خلايا نطفية أولية	Primary spematocytes

خلايا نطفية ثانوية	Secondary spematocytes
خلايا هجينة	Hybridoma
خلية ختمية (خاتمية)	Signet-ring cell
خلية غمدية عصبية /خلايا شوان	Neurolemmocyte/ schwann cells
خيط محوري	Axoneme
خيوط عصبية	Neurofilaments
خيوط متوسطة (وسيطة)	Intermediate filaments
خُيَيطات (خيوط دقيقة)	microfilaments
د	
داء الحفر (بَثَع)	Scurvy
دشبذ عظمي	Bone callus
دهليز أنفي	Vestibule nasal
دواعم سن (نسيج داعم للأسنان)	Periodontium
دورة خلوية	Cell cycle
دورة طمثية	Menstrual cycle
ديسمين (خيط متوسط)	Desmin
دينين	Dynein
ر	
رئة	Lung
راتنج بلاستيكي	Plastic resin
رباط دواعم السن (رباط ما حول السن)	Periodontal ligament
رباعي أوكسيد الأوسميوم	Osmium tetroxide
رتق (تراجع)	Atresia
رُجيلات أو عنيقات	Pedicels
رحم	Uterus
رغامي	Trachea
ركام مبيضي	Cumulus oophorus
الرنين	Renin
رودوبسين (الصباغ الأرجواني)	Rhodopsin
ز	
زراعة خلوية دائمة	Permanent cell culture
زغيبات	Microvilli
س	
سحايا	Meninges
سدى (نسيج سدوي أو داعم)	Stroma
سرة	Hilum
سرطان دم	Leukemias
سطوح جانبية	Lateral surfaces
سقالة دهليزية	Scala vestibuli
سقالة طبلية	Scala tympani
سلاسل خلوية	Cell lineages
سلسلة خلايا لمفاوية	Lymphoid cell lineage
سلسلة خلايا نقوية	Myeloid cell lineage
سليفة أرومة حمراء	Proerythroblast
سليفة عضلية	Myoblast
السيكلين	Cyclin
سمحاق العظم الخارجي	Periosteum
سمحاق الغضروف (ما حول الغضروف)	Perichondrium
سمنة	Obesity
سمنة ضخامية	Hypertrophic obesity
سمنة فرط التنسج	Hyperplasia obesity
سن اليأس	Monopause
سياط	Flagellae
سيتوكينات	Cytokines
سيكلينات معتمدة على أنزيمات كينيز	Cyclin-Dependent Kinases (CDKS)
ش	
شبكة انتهائية	Terminal web
شبكة هيولية داخلية خشنة	Rough endoplasmic reticulum (RER)
شبكة هيولية داخلية ملساء	Smooth endoplasmic reticulum (SER)
شبكية	Retina
الشبكية العصبية	Neural retina
شبه عظمي	Osteoid
شجرة قصبية	Bronchial tree
شرينات	Arterioles
شرينات عسائلية (مكنسية)	Penicillar arterioles
شرينات مركزية	Central arterioles
شعيرات دموية	Capillaries
شعيرات شريانية	Metarterioles
شعيرات غير مستمرة (جيبانية) أو جيبانات أو أشباه جيوب	Discontinous or sinusoidal capillaries
شعيرات مثقبة (نافذية)	Fenestrated capillaries
شعيرات مستمرة أو شعيرات محكمة السد	Continuous/ tight capillaries
شغاف	Endocardium
شق أو فلج مشبكي	Synaptic cleft
ص	
صائم	Jejunum
صفائح بينية (خلالية)	Interstitial lamellae
صفيحة خاصة	Lamina propria
صفيحة شبكية	Reticular lamina
صفيحة شفافة	Lamina lucida
صفيحة قاعدية	Basal lamina
صفيحة كثيفة	Densa lamina

صفيحة مرنة خارجية	External elastic Lamina
صفيحة مرنة داخلية	Internal elastic Lamina
صفيحة نووية	Nuclear lamina
صهاريج	Cisternae
صيوان الأذن	Pinna/ auricula

ض

ضغط تناضحي غرواني	Colloid osmotic pressure
ضغط هيدروستاتكي	Hydrostatic pressure
ضفيرة تحت مخاطية	Submucosa plexus
ضفيرة عضلية عصبية معوية	Myentric nerve plexus
ضفيرة مشيمية	Choroid plexus

ط

طبقة تحت مخاطية	Submucosa layer
طبقة جلدية	Cutaneous layer
طبقة شائكة	Stratum spinosum
طبقة شفافة	Stratum lucidum
طبقة عضلية	Muscularis layer
طبقة عضلية رحمية	Myometrium
طبقة قاعدية	Stratum basale
طبقة ليفية	Fibrous layer
طبقة متقرنة	Stratum corneum
طبقة مخاطية	Mucosa layer
طبقة مصلية	Serosa layer
طحال	Spleen
طعوم ذاتية	Autografts
طلائع جينات ورمية	Protooncogenes
الطمث (الحيض)	Menarche
طور التكاثر	Proliferative phase
طور بيني	Interphase
طور تراجع الشعرة	Catagen
طور خمول الشعرة	Telogen
طور لوتيني	Luteal phase
طور نمو شعرة	Anagen
طوق عظم	Bone collar
طهاية (أبسنة)	Opsonization

ظ

ظهارات	Epithelia
ظهارات بسيطة	Simple epithelia
ظهارات ساترة او مبطنة	Covering/ lining epithelia
ظهارات غدية	Glandular epithelia
ظهارات مطبقة	Stratified epithelia
ظهارة	Epithelium
ظهارة انتقالية	Transitional epitheluim
ظهارة بطانيّة	Endothelium
ظهارة بولية	Urothelium
ظهارة تنفسية	Respiratory epithelium
ظهارة صباغية	Pigment epithelim
ظهارة عمودية مطبقة كاذبة (موهمة)	Pseudostratified columnar epithelium
ظهارة متوسطية	Mesenchymal epithelium
ظهارة منوية (منتشة)	Germinal epithelium

ع

عاج	Dentin
عامل فاعل بالسطح	Surfactant
عامل منبه أو محفز الكاسرات العظم	Osteoclast stimulating factor
عامل نمو الأرومات الليفية	Fibroblast growth factor
عامل نمو مشتق من الصفيحات	Platelet-derived growth factor
عامل نمو شبيه بالأنسولين	Insulin-like growth factor
عبور خلوي	Transcytosis
عدسة العين	Lens
عدلات (خلايا عدلة)	Neutrophils
عرف عصبي	Neural crest
عروة كليونية	Nephron loop
عصارة خلوية	Cytosol
عصبونات	Neurons
عصبونات ثنائية قطب	Bipolar Neurons
عصبونات حركية (صادرة)	Motor (efferent) Neurons
عصبونات حسية	SensoryNeurons
عصبونات متعددة الأقطاب	Multipolar neurons
عصبونات وحيدة قطب	Unipolar neurons
عصبونات وحيدة قطب كاذبة	Pseudounipolar neurons
عضلات ملساء	Smooth muscles
عضلات هيكلية	Skeletal muscles
عضلة قلبية	Cardiac muscle
عضلة قلبية	Myocardium
عضلة ناصبة للشعرة	Arrector pili Muscle
عظم إسفنجي (قنوي)	Cancellous bone
عظم أولي	Primary bone
عظم ثانوي	Secondary bone
عظم سنخي	Alveolar bone
عظم غير ناضج	Immature bone
عظم كثيف	Compact bone
عظم محبوك	Woven bone
عظم ناضج	Mature bone
عقد	Ganglia
عقد حسية	Sensory ganglia
عقد ذاتية (مستقلة/ لا إرادية)	Autonomic ganglia

عقد لمفاوية سائلة أو تابعة	Satellite lymph node
عقدة أذنية بطنية	Atrioventicular node
عقدة جيبية أذنية	Sinoatrial node
عقيدات لمفاوية	Lymphoid nodules
علم النسج	Histology
عَناصِرُ دَم مُتَشَكِّلَة (خلوية)	Blood forming elements
عنبة	Acinus
عنق الرحم	Uterine cervix
العنكبوت	Arachroid
عوامل محفزة للمستعمرات	Colony stimulating factors
عوامل نمو	Growth factors

غ

غار (تجويف)	Antrum
غُبارُ التَّوازُن أو غبار الأذن	Otoconia or otoliths
غاسترين	Gastrin
غدة الثدي	Mammary gland
غدة بصلية إحليلية	Bulburethral gland
غُدَّة دُرَقِيَّة	Thyroid
غدة كظر	Adrenal gland
غدة نكفية	Parotid gland
غدد إحليلية (ليترة)	Gland of litlre
غُدَدُ دُرَيقِيَّة (غدة مجاورة للدَّرَق)	Parathyroid gland
غدد دمعية	Lacrimal glands
غدد زهمية	Sebaceous glands
غدة صنوبرية	Pineal gland
غدد عرقية	Sweat glands
غدد عرقية مفترزة (قمية الإفراز)	Sweat gland Apocrine
غدد عرقية ناتحة	Eccrine sweat gland
غدد فون إبنر	Von Ebner glands
غدد لعابية	Salivary glands
غدد متعددة الخلايا	Multicellular glands
غدد وحيدة خلية	Unicellular glands
غشاء خلوي (بلازمي)	Plasma membrane
غشاء دهليزي	Vestibular membrane
غشاء زجاجي أو شفيف	Glassy membrane
غشاء ساقطي	Decidua
غشاء قاعدي	Basement membrane
غشاء قاعدي كبيبي	Glomerular basement membrane
	GBM
غشاء المحوار	Axolemma
غشاء مخاطي	Mucous membrane
غشاء هيولي أو خلوي (بلازمي)	Plasmalemma
غضروف زجاجي	Hyaline cartilage
غضروف ليفي	Fibrocartilage
غضروف متكلس	Calcified cartilage
غضروف مرن	Elastic cartilage
غضروف مشاشي / صفيحة مشاشية	Epiphyseal plate/ cartilage
غضروف مفصلي	Articular cartilage
غلاف نووي	Nuclear envelope
غلالة باطنة	Tunica intima
غلالة برانية	Tunica adventitia
غلالة شهباء(بيضاء)	Buffy coat
غلالة وسطانية	Tunica media
غلوبولينات مناعية	Immunogloblins
غليكوز أمينو غليكانات	Glycosaminoglycans
غمد الحزمة العصبية	Perineurium
غمد الحزمة العضلية	Perimysium
غمد الليف العصبي	Endoneurium
غمد الليف العضلي	Endomysium
غمد العصب	Epineurium
غمد العضلة	Epimysium
غمد لمفاوي حول شريني	Periarteriolar lymphatic sheath (PALS)

ف

فؤاد	Cardia
فصيص كبدي	Hepatic lobule
فقر دم	Anemia
فلعات أو شقوق ترشيح	Filtration slits
في الجسم الحي	In vivo
في أنابيب اختبار	In vitro
فيبريلين	Fibrillin
فيمنتين (خيط متوسط)	Vimentin

ق

قاع (قعر)	Fundus
قبيبة	Cupula
قراب خارجي (الغِلالَةُ الظاهِرَةُ للقِرابِ الجُرَيبيّ)	Theca externa
قراب داخلي (الغِلالَةُ الغائرة للقِرابِ الجُرَيبيّ)	Theca interna
القرنية	Cornea
قزحية	Iris
قسيم عضلي	Sarcomere
قسيمات أرومية	Blastomers
قشرة	Cortex
قصبات	Bronchi
قصبة أولية (أساسية)	Primary bronchi
قُصيبات	Bronchioles

قصيبات تنفسية	Respiratory bronchioles
قطب قاعدي	Basal pole
قطب قمي	Apical pole
قطيرات دهنية	Lipid droplets
قَعِدات (خلايا محبة للأساس)	Basophils
قناة بربخية	Duct of epididymis
قناة قوقعية	Cochlea rduct
قناة ناقلة للنطاف	Ductus deferens
قنوات جامعة	Collecting ducts
قنوات داخل خصيوية	Intratesticular genital ducts
قنوات سنخية	Alveolar ducts
قنوات مخططة	Striated ducts
قنوات هلالية	Semicircular ducts
قوة تمييزية	Resolving power

ك

كؤيسات صغيرة	Minor calyces
كؤيسات كبيرة	Major calyces
كاشف حمض بيروديك شيف	Periodic acid schiff reagent
كبد	Liver
كروماتين	Chromatin
كروماتين حقيقي	Euchromatin
كروماتين مغاير	Heterochromatin
كريات بيضاء	Leukocytes
كسر تجميدي (تشميد)	Freeze fracture
كلية	Kidney
كنان سكري (غطاء بروتيني سكري)	Glycocalyx
كولاجين	Collagen
كوندرونكتين	Chondronectin
كيراتينات (بروتينات كيراتين)	Keratins
كرياتين كيناز	Creatine kinase
الكنيسين	Kinesin
كيلومكرونات أو دقائق كيلوسية	Chylomicron
كيموتاكسينات (عوامل جذب كيميائي)	Chemotaxins
كيموس	Chyme
كيموكينات (عوامل تنشيط كيميائي)	Chemokines
كيمياء خلوية	Cytochemistry
كيمياء نسيجية	Histochemistry

ل

لاقحة	Zygote
لامين (لامينات)	Lamins
لامينين	Laminin
لب	Medulla
لب أبيض	White pulp
لب أحمر	Red pulp
لب طحالي	Splenic pulp
لُبْدُ عَصَبِيّ	Neuropil
لثة	Gingiva
لجين (مادة إرتباطية)	Ligand
لحافة	Integument
اللحمة المتوسطية	Mesenchyme
لسان المزمار	Epiglottis
لطخات باير	Peyer patches
لفائفي	Ileum
لمفاويات	Lymphocytes
لوحة انتهائية محركة	Motor end-plate
لوزات	Tonsils
لوزات حنكية	Palatine tonsils
لويحة التصاقية أو ارتباطية	Plaque attachment
الليبتين	Leptin
ليكوترينات	Leukotcienes
لُييفات دقيقة (مجهرية)	Microfibril
لييفات عضلية	Myofibrils

م

مادة أساسية	Ground substance
مادة بولارويد	Polariod
مادة بيضاء	White matter
مادة رمادية	Grey matter
مبيض	Ovary
متقدرات	Mitochondria
مثانة	Bladder
مجموعة نبيبات مستعرضة	Transverse tubule system
مجهر التداخل التفريقي	Differential interference microscope
مجهر إلكتروني ماسح	Scanning electron microscope
مجهر إلكتروني نافذ	Transmission electron microscope
مجهر ضوئي	Light microscope
مجهر متألق	Fluorescence microscope
مجهر متباين طور	Phase-contrast microscope
مجهر متحد بؤر	Confocal microscope
مجهر مستقطب	Polarizing microscope
محددات مستضدية	Antigenic determinants
محفظة	Capsule
محفظة بومان	Bowman capsule
محوار	Axon
مخ	Cerebrum
مخاريط	Cones

English	العربية
Cementum	ملاط
Conjunctiva	الملتحمة
Counterstain	مُلَوِّن مُبايِن
Immunohistochemistry	مناعة كيميائية نسيجية
Ossification zone	منطقة تعظم
Marginal zone	منطقة هامشية
Mononuclear phagocytic system	منظومة الوحيدات البلعمية
Vasoactive substances	مواد فَعّالة في الأوعية
Labeled	موسوم (مُعلَّم)
Adherent junction	موصل/ ارتباط إلتصاقي
Junctions	موصلات (ارتباطات)
Pepsinogen	مولد ببسين
Eumelenin	ميلانين حقيقي
Enamel	ميناء

ن

English	العربية
Osteoclasts	ناقضات (كاسرات) العظم
Distal convoluted tubule	نبيب ملفف قاصي
Collecting tubules	نبيبات جامعة
Microtubules	نبيبات دقيقة (أُنيبيبات)
Proximal convoluted tubule	نبيبات ملففة دانية
Seminiferous tubules	نبيبات ناقلة منوية
Epicardium	نخاب / تامور حشوي
Neurohypophysis	نخامى عصبية
Adenohypophysis (anterior Pituitary)	نخامى غدية (نخامى أمامية)
Necrosis	نخر
Tissue	نسيج
Subcutaneous tissue	نسيج تحت جلدي
Interstitial tissue	نسيج خلالي
Reticular tissue	نسيج شبكي
White adipose tissue	نسيج شحمي أبيض
Brown fat tissue	نسيج شحمي بني
Loose connective.tissue	نسيج ضام رخو
Dense connective.tissue	نسيج ضام كثيف
Nerve tissue	نسيج عصبي
Areolar tissue	نسيج فجوي
Lymphoid tissue	نسيج لمفاوي
Mucosa associated lymphoid tissue (MALT)	نسيج لمفاوي مرافق للمخاطية
Mucous tissue	نسيج مخاطي
Anoxia	نقص أوكسجين
Anterograde transport	نقل تقدمي
Reterograde transport	نقل رجعي أو عكسي
Transcellular transport	نقل عبر خلوي
Mucins	مخاطين
Trans-face	مخرج أو وجه إفتراق
Cerebellum	مخيخ
Cis face	مدخل أو وجه اقتران
Microtubules– organizing centers	مراكز تنظيم نبيبات دقيقة
Kinetochores	مراكز حركية
Rickets	مرض الكساح
Germinal center	مركز إنتاشي
Esophagus	مري
Primary cell cultures	مزارع خلوية أولية
Tissue culture	مزارع نسيجية
Cell culture	مزرعة خلوية
Urinary space	مسافة بولية
Space of Disse	مسافة حول جيبانية (فراغ ديس)
Perinuclear space	مسافة حول نووية
Epidural space	مسافة فوق جافية
Probe	مسبار
Antigens	مستضدات
T receptor cell (TCR)	مستقبل خلية تائية
Receptors	مستقبلات
Matrix receptors	مستقبلات مطرقية
Denature	مسخ
Glomerular mesangial	مِسْراقُ كُبَيْبِي
Synapses	مشابك
Epiphyses	مشاشات عظم
Cryostat	مشراح(مقطاع) دقيق ثلجي
Placenta	مشيمة
Choroid	مشيمية
Nail matrix	مطرق الظفر
Extracellualr matrix (ECM)	مطرق خارج خلوي
Bone matrix	مطرق عظمي
Stomach	معدة
Glomerular filtration rate (GFR)	معدل ترشيح كبيبي
Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الكبير
Nuclear pore complexes	معقدات مسام نووي
Muscle spindles	مغازل عضلية
Neurotrophins	مغذيات عصبية
Synostosis	مفاصل عظمية
Synchondroses	مفاصل غضروفية
Diarthroses joints	مفاصل زليلية
Synarthroses joints	مفاصل ليفية
Membrane trafficking	مقايضة غشائية
Cuboidal	مكعبة

نقل فاعل	Active transport
نقل منفعل	Passive diffusion
نقي عظم	Bon marrow
نقيلة/انتشار	Metastasis
نمو خلالي أو بيني	Interstitial growth
نُمُوٌّ مُصَاقِب أو تراكمي	Appositional growth
نموذج فسيفسائي سائلي	Fluid mosaic model
نواة	Nucleus
نواة لبية	Nucleus pulposus
نوية	Nucleolus

هـ

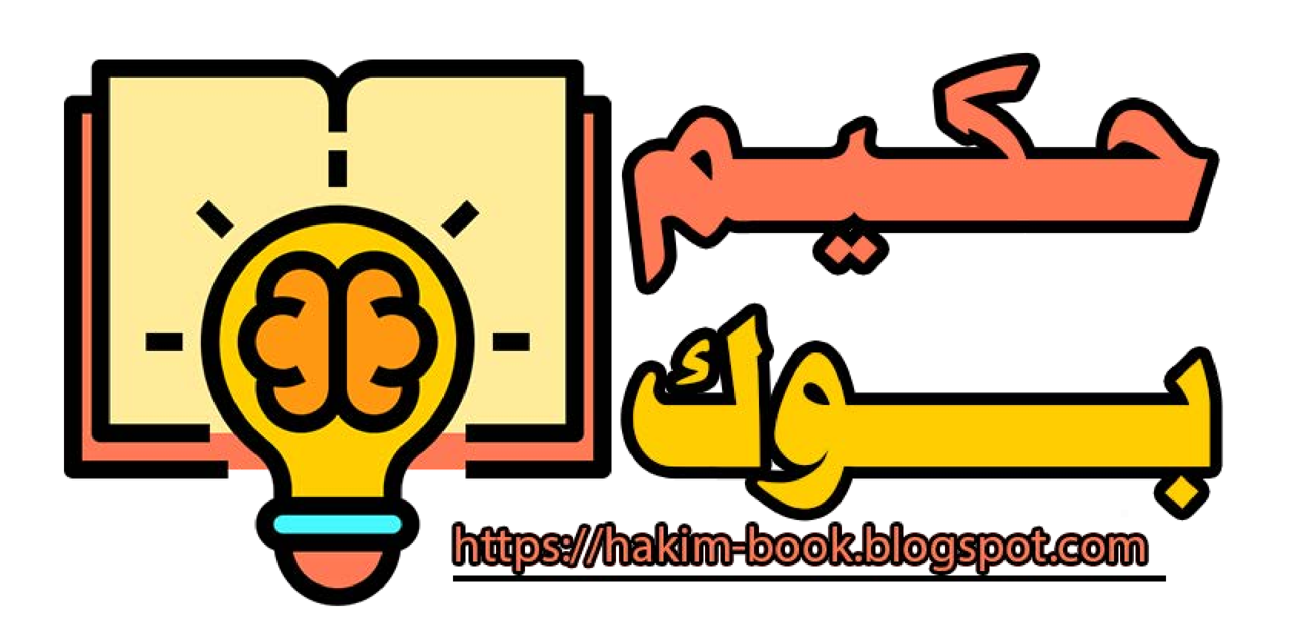
هرمون الكالستونين	Calcitonin
هرمون مُوَجِّهَ للشحم بيتا	β-lipotropin
هرمونات	Hormone
هلام وارطون	Warton's jelly
هيكل خلوي	Cytoskeleton
هيماتوكسلين وأيوزين	Hematoxylin and eosin
هيولى محوار	Axoplasm

و

واسمات (واصمات)	Markers
وحدات مشكلة للمستعمرات	Colony-forming units (CFUS)
وحدة غشائية	Unit membrane
وحدة محركة	Motor unit
الوحيدات	Monocytes
وُرَيْد	Venule
وريدات	Venules
وريدات ذات بطانة مرتفعة	High endothelial venules (HEV)
وسائط عصبية (ملطفات عصبية)	Neuromodulators
وهدات معدية	Gastric pits

ي

يوبكيوتين	Ubiquitin
يودنة	Iodination


حكيم
بوك
https://hakim-book.blogspot.com

JUNQUEIRA'S
Basic Histology

TEXT & ATLAS

مازال كتاب جانكويرا في أساسيات علم النسج يعدُّ منذ أكثر من ثلاثة عقود رائداً في قدرته على شرح وظيفة الخلية وبنية الأنسجة في جسم الإنسان. حُدِّث هذا الكتاب عدة مرات ليتضمن آخر الأبحاث في هذا الحقل وعُزِّز بأكثر من 1000 من الأشكال التوضيحية الملونة بمعظمها ، وتتميز الطبعة الثانية عشرة عن الطبعات السابقة بشموليتها وسهولتها مما ييسر فهم علم النسج الطبي، وتتميز بالآتي:

- صور مجهرية ملونة جديدة تشكّل أطلساً كاملاً للمقاطع النسيجية موضحة الصفات العامة لكل نسيج وعضو في جسم الإنسان.
- رسومات ملونة وسهلة الفهم لتسهيل استيعاب النص بمستوى من التفصيل الضروري.
- فصل تمهيدي هام عن الطرائق المخبرية المستخدمة لدراسة الأنسجة بما فيها معظم أنواع المجاهر.
- ترتيب منطقي للفصول يرتكز على الهيولى والنواة في الخلية والأنسجة الأربعة الأساسية التي تشكل الأعضاء وكل جهاز عضوي.
- شروحات مرافقة للأشكال مستندة على النقاط الهامة.
- التطبيقات الطبية التي توضح الارتباط السريري لكل موضوع.
- تغطية شاملة لكل نسيج في الجسم.

السعر : 18 دولاراً أمريكياً أو مايعادلها